

Aus der
III. Medizinischen Klinik des Rotkreuzklinikums
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Technischen Universität München
Chefarzt: Prof. Dr. med. Marcus Hentrich

**Therapie und Überleben von
HIV-infizierten Patienten mit Keimzelltumoren**
Ergebnisse einer internationalen Registerstudie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Florian Lesmeister
aus Hadamar

2021

Mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marcus Hentrich

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Elmar Saathoff, PhD
Priv. Doz. Dr. med. Gerald Bastian Schulz

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Keimzelltumore des Hodens.....	5
1.1.1. Definition und Epidemiologie.....	5
1.1.2. Histopathologie	6
1.1.3. Ätiologie	7
1.1.4. Klinik und Diagnostik	7
1.1.5. Stadieneinteilung und Prognose	8
1.1.6. Therapie	9
1.1.6.1. Primärtherapie.....	9
1.1.6.2. Stadium 0 (intraepitheliale Neoplasie)	10
1.1.6.3. Nicht-metastasierte Keimzelltumore im Stadium I.....	10
1.1.6.4. Metastasierte Keimzelltumore im Stadium IS.....	10
1.1.6.5. Metastasierte Keimzelltumore im Stadium IIA/B	11
1.1.6.6. Metastasierte Keimzelltumore ab Stadium IIC	11
1.1.6.7. Primär extragonadale Keimzelltumore	11
1.1.6.8. Rezidivtherapie	12
1.1.6.9. Therapieempfehlung für HIV-positive Patienten	12
1.2. Der Humane Immundefizienz Virus	13
1.2.1. Erreger, Infektion und Epidemiologie	13
1.2.2. Krankheitsverlauf	15
1.2.3. Antiretrovirale Therapie	17
1.2.4. Prognose	19
1.2.5. HIV-assoziierte Malignome	20
1.2.5.1. AIDS-definierende Malignome.....	21
1.2.5.2. Nicht-AIDS-definierende Malignome	21
1.3. Keimzelltumore des Hodens bei Patienten mit HIV-Infektion	23
2. Zielsetzung und Fragestellung	25
3. Material und Methoden.....	26
3.1. Studiendesign	26
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien	27
3.3. Erhebung der Patienten-Charakteristika	28
3.4. Tumoreinteilung nach TNM-Stadium.....	29
3.5. UICC-Stadium.....	31
3.6. Prognosegruppe nach IGCCCG	32
3.7. CDC-Klassifikation	33
3.8. Karnofsky-Index und ECOG-Performance-Status.....	34
3.9. Datenerhebung	35
3.10. Datenverarbeitung und statistische Auswertung.....	36
4. Ergebnisse	37
4.1. Patientenkollektiv.....	37
4.1.1. Größe und Nachbeobachtungszeit.....	37
4.1.2. Patientencharakteristik bei Erstdiagnose des Keimzelltumors	38
4.1.3. Charakteristik des Keimzelltumors.....	39
4.1.3.1. Lokalisation des Primärtumors	39
4.1.3.2. TNM-Stadium der primär gonadalen Keimzelltumore.....	39
4.1.3.3. Tumorausbreitung primär retroperitonealer und primär mediastinaler Keimzelltumore ..	41
4.1.3.4. Histologie	41
4.1.3.5. UICC-Stadium	43
4.1.3.6. IGCCCG-Prognosegruppe	44

4.1.4.	HIV-Status.....	45
4.1.5.	ECOG-Performance-Status	48
4.2.	Therapie des Keimzelltumors	49
4.2.1.	Therapie primär gonadaler Keimzelltumore	49
4.2.1.1.	Seminome im UICC-Stadium I	49
4.2.1.2.	Nicht-Seminome im UICC-Stadium I	49
4.2.1.3.	Metastasierte Stadien	50
4.2.2.	Therapie primär extragonadaler Keimzelltumore	52
4.2.2.1.	Therapie primär mediastinaler Keimzelltumore	52
4.2.2.2.	Therapie primär retroperitonealer KZT.....	53
4.2.3.	Therapie metachroner bilateraler und synchron bilateraler primär gonadaler KZT ...	53
4.2.4.	Verlauf der HIV-Erkrankung während der Therapie	55
4.3.	Ergebnis nach Primärtherapie des KZT	58
4.3.1.	Therapieerfolg	58
4.3.2.	Tumorrezidive	59
4.4.	Tumor-Rezidiv.....	63
4.4.1.	Charakteristik des Rezidivtumors	63
4.4.2.	Therapie des Rezidivs	65
4.4.2.1.	Rezidive nach initialem UICC-Stadium I bis IB (initial nicht-metastasiert)	65
4.4.2.2.	Rezidive nach initialem UICC-Stadium IIA – IIIC (initial metastasiert).....	67
4.4.3.	Verlauf der HIV-Erkrankung während der Rezidiv-Therapie	70
4.4.4.	Ergebnis nach Therapie des Rezidiv-Tumors	70
4.5.	Verlauf nach Therapieende	71
4.5.1.	Mortalität	71
4.5.2.	Progressionsfreies Überleben	72
4.5.3.	Überlebenswahrscheinlichkeiten	74
4.5.3.1.	Überleben der Gesamtpopulation und nach Todesursachen	74
4.5.3.2.	Überlebenswahrscheinlichkeiten in den Subgruppen	77
5.	Diskussion.....	83
5.1.	Das Patientenkollektiv und Tumorcharakteristika	83
5.2.	Therapieverlauf	86
5.3.	Verlauf der HIV-Erkrankung	89
5.4.	Gesamtüberleben von HIV-Patienten mit Keimzelltumoren	91
5.5.	Therapie rezidivierter und refraktärer KZT	93
5.6.	Limitation der Studie.....	97
6.	Beantwortung der Fragestellung.....	98
7.	Zusammenfassung	100
8.	Anhang	101
8.1.	Datenerhebungsbogen (CRF).....	101
8.2.	Abkürzungsverzeichnis.....	110
8.3.	Tabellenverzeichnis.....	112
8.4.	Abbildungsverzeichnis	114
8.5.	Literaturverzeichnis	115
8.6.	Lebenslauf	135
8.7.	Eidesstattliche Versicherung	137
8.8.	Danksagung	138

1. Einleitung

1.1. Keimzelltumore des Hodens

1.1.1. Definition und Epidemiologie

Hodentumore machen 1 % aller Tumorleiden bei Männern und 5 % der urologischen Tumore aus und sind damit relativ selten [1, 2]. Dennoch haben sie eine hohe Relevanz, da sie mit 25 % der häufigste Tumor bei Männern im Alter von 20 bis 44 Jahre in Deutschland bzw. von 15 bis 40 Jahre international sind [3, 4]. Die Inzidenz von Hodentumoren beträgt in Westeuropa 7,8, in Deutschland 10 pro 100.000 Männer [2, 3, 5, 6]. In den letzten Jahrzehnten ist die Inzidenz von Hodentumoren insbesondere in der Altersgruppe der 15 bis 19-Jährigen weiter angestiegen [7-10]. Weltweit hat sie sich in den letzten 40 Jahren verdoppelt [11].

Für 2018 schätzt das Robert-Koch-Institut die Anzahl der Neuerkrankungen auf 4400 [6]. Demgegenüber war die Mortalität in den letzten Jahren fallend und für 2018 wird ein weiterer Rückgang auf 145 Sterbefälle prognostiziert [6]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren liegt bei 96 % im Vergleich zur übrigen männlichen Allgemeinbevölkerung und bei 95 % nach 10 Jahren [4].

In der Regel liegt ein einseitiger Hodenbefall und nur in ca. 1 - 2 % ein synchroner Befall beider Hoden vor [4, 12-14]. Das Risiko für einen metachronen kontralateralen Hodentumor beträgt 2,5 bis 5 % [15]. Extragenadale Keimzelltumore (KZT), bei denen kein Tumor im Hoden nachgewiesen werden kann, sind in der Regel primär mediastinal oder primär retroperitoneal lokalisiert und machen etwa 5 % aller KZT aus [16, 17].

Die Einteilung der Hodentumore erfolgt nach histopathologischen Kriterien. Etwa 93 bis 95 % der Hodentumore sind KZT [4, 11, 18]. Die übrigen Hodentumore entfallen auf Tumore des Gonadenstromas (Leydig-Zell-Tumore, Sertoli-Zell-Tumore) und maligne Lymphome, die sich als primäre Hodentumore manifestieren [19].

1.1.2. Histopathologie

KZT gehen mutmaßlich von primordialen Keimzellen aus und entwickeln sich meist aus Carcinoma in situ nach einer medianen Zeit von ca. 5 Jahren [11, 20, 21]. Zur histopathologischen Einteilung der KZT ist die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) am weitesten verbreitet [22]. Diese teilt die KZT des Hodens in zwei Gruppen ein: Tumore, die aus in situ Neoplasien hervorgehen, und Tumore, die nicht aus in situ Neoplasien hervorgehen (Tab. 1).

Tabelle 1: Einteilung von KZT nach der WHO-Klassifikation von Hodentumoren [23]

Nicht-invasive Keimzell-Neoplasie
<ul style="list-style-type: none">- Keimzell-Neoplasie in situ- Spezifische Formen von intratubulären Keimzellneoplasien
Keimzelltumore aus in situ Neoplasien
<ul style="list-style-type: none">- Seminome- Nicht-Seminome<ul style="list-style-type: none">- Embryonales Karzinom- Teratom (post-pubertärer Typ)- Dottersack-Tumor (post-pubertärer Typ)- Trophoblastische Tumore (u.a. Chorionkarzinom)- Mischtumore (Nichtseminomatöse Keimzelltumore von mehr als einem histologischen Typ)
Keimzelltumore <u>nicht</u> aus in situ Neoplasien
<ul style="list-style-type: none">- Pädiatrische Tumore<ul style="list-style-type: none">- Teratom (prä-pubertärer Typ)- Dottersack-Tumor (pr-pubertärer Typ)- Spermatozytenproduzierender Tumor

Erstere wiederum werden unterteilt in die histopathologisch homogenen Seminome, die je nach Studie etwa 50 - 67 % der Tumore ausmachen, und die heterogenen Nicht-Seminome [4, 11, 24, 25]. Kombinationstumore mit Anteilen von Seminomen und Nicht-Seminomen werden unter Nicht-Seminomen klassifiziert und entsprechend therapiert [11, 23, 26]. Zu den reinen Nicht-Seminomen gehören die embryonalen Karzinome, Teratome, Dottersacktumore, Chorionkarzinome sowie andere trophoblastische Tumore [26]. Meist finden sich bei den Nicht-Seminomen Mischformen aus unterschiedlichen Nicht-Seminomen Typen [11].

1.1.3. Ätiologie

Die Ätiologie der Keimzelltumore ist weiterhin Gegenstand der Forschung und bisher nicht abschließend geklärt. Es konnten jedoch in klinischen Studien Risikofaktoren für die Entstehung von Keimzelltumoren identifiziert werden [27]. Hierzu zählen eine Hodendystopie [28-30], eine Hypospadie [31], eine verminderte Spermatogenese [32, 33], ein kontralateraler Hodentumor [13, 34] sowie eine positive Familienanamnese [35-43]. Darüber hinaus zeigen sich Trends zu einer gesteigerten Prävalenz bei Männern mit einem höheren sozioökonomischen Status.

Weitere Risikofaktoren sind Leistenhernien, Blutungen während der Schwangerschaft sowie ein niedriges Geburtsgewicht [44]. Außerdem haben Erstgeborene und Einzelkinder ein erhöhtes Risiko [28]. Mögliche Risikofaktoren wie Zeitpunkt des Beginns der Pubertät und der sexuellen Aktivität sowie Körpergröße werden kontrovers diskutiert [7, 45-48].

Auch sind genetische Aberrationen mit einem erhöhten Risiko für Keimzelltumore vergesellschaftet: Neben einer Amplifikation des Chromosoms 12 finden sich auch gehäuft Mutationen im KIT und RAS Gen [11, 49, 50]. KIT Mutationen liegen bei 25 % der Seminome vor, jedoch nur selten bei Nicht-Seminomen [51]. In 66 % der Fälle findet sich eine Alteration im p53-Gen [52].

Darüber hinaus sind genetische Veränderungen im Steroidmetabolismus [53], bei der Kodierung der Prostaglandin-D-Synthase und in zahlreichen anderen Genloki bekannt [26]. Bei der Onkogenese können neben Viren auch chemische Einflüsse eine Rolle spielen [7, 35].

1.1.4. Klinik und Diagnostik

In den meisten Fällen stellen sich die Patienten mit einer einseitigen, schmerzlosen Schwellung des Hodens vor [54, 55]. Dies führt oft zu einer um mehrere Monate verzögerten ärztlichen Vorstellung und somit Diagnose [56]. In fortgeschrittenen Stadien können zusätzlich Flankenschmerzen, Hämoptysen oder Dyspnoe auftreten [57]. Vereinzelt wird über eine Gynäkomastie berichtet [26, 58].

Die Verdachtsdiagnose eines Tumors kann mit einer Sensitivität von fast 100 % in der Ultraschalluntersuchung des Hodens bestätigt werden [59-61]. Sollte sich in der Sonographie ein suspekter Befund darstellen, ist eine Biopsie kontraindiziert [62]. Bei Tumorverdacht erfolgt

die Bestimmung der Tumormarker Alpha-1-Fetoprotein (AFP), Humanes Choriongonadotropin (Beta-hCG) sowie Laktatdehydrogenase (LDH) als diagnostische und prognostische Faktoren [63-65].

Das Staging wird durch eine Computertomographie (CT) des Abdomens und Thorax komplementiert [77]. Eine Alternative dazu kann die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Vermeiden einer Strahlenexposition darstellen. Die alleinige Diagnostik mittels Röntgen des Thorax und Sonographie des Abdomen ist unzureichend [66, 67]. Eine Positronen-Emissionstomographie (PET) oder eine cerebrale Bildgebung bleibt Einzelfällen vorbehalten [68, 69].

1.1.5. Stadieneinteilung und Prognose

Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß der TNM-Stadien der *International Union Against Cancer (UICC)* [70, 71]. Neben Tumorgröße, befallenen Lymphknoten und Metastasen sind auch die Serumentumormarker LDH, Beta-hCG und AFP für die Stadieneinteilung relevant. Die Bestimmung dieser Marker erfolgt präoperativ. Neben der Stadieneinteilung dienen die Serumentumormarker auch als Verlaufsparemeter nach einer Ablatio testis (AT) und Chemotherapie [68]. Persistierende Tumormarker nach einer AT können ein Anhalt für Metastasen sein [68]. Ein unzureichender Markerabfall unter einer Chemotherapie ist mit einer ungünstigeren Prognose verbunden [72].

Zusätzlich zu der TNM-Klassifikation erfolgt eine Bestimmung der Prognosegruppe nach der Klassifikation der International Germ Cell Cancer Cooperative Group (IGCCCG) [71]. Hierzu werden neben der Pathologie und den Tumormarkern auch die Tumor- und Metastasenlokalisation herangezogen. Bei Nicht-Seminomen sind eine primär mediastinale Lokalisation, eine nicht-pulmonale viszerale Metastasierung und hohe Serumentumormarker prognostisch ungünstig, bei Seminomen lediglich eine nicht-pulmonale viszerale Metastasierung [71, 73]. Nicht-Seminome werden in die Prognosegruppen gut, intermediär und ungünstig, Seminome lediglich in gut und intermediär eingeteilt [71].

KZT zeichnen sich im Vergleich zu den meisten anderen Tumoren durch eine hohe Ansprechrate auf eine Cisplatin-haltige Chemotherapie und eine relativ späte hämatogene Metasta-

sierung und durch sensible Tumormarker aus, die oftmals frühzeitig ein Rezidiv anzeigen. Diese Faktoren tragen entscheidend zur guten Prognose der KZT bei [7, 74-76].

Erfolgt die Diagnosestellung in einem frühen Stadium, beträgt die Heilungsrate ca. 96 % [77]. Hierbei ist die 5-Jahres-Überlebensrate für Nicht-Seminome mit 95 % etwas schlechter als bei Seminomen mit 98 % [4]. Im UICC-Stadium I beträgt das 5-Jahres-Überleben ungeachtet der Histologie sogar 99,7 % [78]. Bei den metastasierten Keimzelltumoren finden sich 5-Jahres-Überlebensraten von 95 - 98 % in der guten IGCCCG-Prognosegruppe, 91 - 96 % in der intermediären und 65 - 66 % in der ungünstigen Prognosegruppe [79, 80]. Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 75 - 80 % der Seminome und bei 55 % der Nicht-Seminome ein Stadium I vor [81, 82].

Eine Anbindung der Patienten an ein Zentrum mit Expertise ist sinnvoll, da einigen Studien zufolge die Prognose der Patienten hierdurch verbessert werden kann [83, 84].

1.1.6. Therapie

Im deutschen Sprachraum liegen Therapieleitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)* sowie die *gemeinsame S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)* vor [66, 85]. Darüber hinaus gibt es Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Urologie* und der *Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie* [68, 86].

Die Therapieempfehlungen weichen nur geringfügig voneinander ab. Allen gemein ist, dass sie das Tumorstadium nach der Klassifikation der *International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer (UICC)* einteilen [70]. Im Folgenden werden Empfehlungen der S3-Leitlinie der DGU und DKG dargestellt.

1.1.6.1. Primärtherapie

Die AT dient der histologischen Diagnosesicherung und bildet die Basis der Therapie [86]. Abweichungen hiervon im Sinne einer organerhaltenden Enukleation des Tumors ist Einzel-

fällen vorbehalten. Auf eine primäre AT sollte nur bei bestehender Inoperabilität zunächst verzichtet und diese dann nach einer primären Chemotherapie nachgeholt werden [66].

1.1.6.2. *Stadium 0 (intraepitheliale Neoplasie)*

In bis zu 9 % der Fälle ist kontralateral eine intraepitheliale Neoplasie zu finden [14, 87]. Eine kontralaterale Biopsie wird standardmäßig nicht empfohlen und ist Gegenstand der Diskussion [14, 88].

1.1.6.3. *Nicht-metastasierte Keimzelltumore im Stadium I*

Seminom

Nach der AT liegt bei Seminomen im Stadium I das Risiko eines Rezidivs in den ersten 5 Jahren bei 15 - 20 % [89]. Risikofaktoren für ein Rezidiv sind hierbei eine Tumorgöße > 4 cm und/oder eine Infiltration des Rete testis. Liegen beide Risikofaktoren vor, steigt die Rezidivrate auf bis zu 32 %.

Prinzipiell ist ungeachtet der Risikofaktoren eine alleinige AS möglich. Beim Vorliegen von Risikofaktoren ist eine adjuvante Chemotherapie mit ein bis zwei Zyklen Carboplatin oder auch eine Radiatio der paraaortalen Region mit 20 Gy möglich.

Nicht-Seminom

Eine alleinige AS wird bei Patienten ohne Risikofaktoren empfohlen. Liegt jedoch eine Tumorzellinvasion lymphatischer oder venöser Gefäße vor, beträgt das Rezidivrisiko ca. 50 %, sodass eine adjuvante Chemotherapie mit einem Zyklus Cisplatin / Etoposid / Bleomycin (PEB) empfohlen wird [90, 91].

1.1.6.4. *Metastasierte Keimzelltumore im Stadium IS*

Findet sich auch 5 Tage nach AT eine Persistenz der Serumentumormarker, so liegt ein Stadium IS vor. In diesem Fall wird weiterhin eine engmaschige Kontrolle der Serumentumormarker empfohlen. Zusätzlich sollte 6 - 8 Wochen nach der Ablatio die Bildgebung wiederholt werden. Sollte sich trotz Persistenz der Serumentumormarker dann kein Hinweis auf eine Metastasierung ergeben, kann eine Chemotherapie oder bei Patienten mit Nichtseminomen in Ausnahmefällen auch eine Lymphadenektomie erwogen werden.

1.1.6.5. *Metastasierte Keimzelltumore im Stadium IIA/B*

Seminom

Als äquivalente Therapieverfahren werden im Stadium IIA die Bestrahlung mit 30 Gy und die Chemotherapie mit drei Zyklen PEB empfohlen. Im Stadium IIB hingegen wird der Chemotherapie der Vorzug gegenüber der Radiotherapie mit 36 Gy gegeben.

Nichtseminom

Bei Nicht-Seminomen im Stadium IIA/B wird je nach IGCCCG-Prognosegruppe eine Chemotherapie mit drei bis vier Zyklen PEB empfohlen. Im Anschluss soll eine Residualtumorresektion bei Tumorresten > 1 cm erfolgen.

1.1.6.6. *Metastasierte Keimzelltumore ab Stadium IIC*

Für KZT im fortgeschrittenen Stadium ab IIC wird standardmäßig eine Chemotherapie nach PEB-Schema empfohlen. Patienten der guten IGCCCG-Prognosegruppe erhalten drei Zyklen, während Patienten der intermediären und ungünstigen Prognosegruppe mit vier Zyklen behandelt werden.

Bei Patienten in der ungünstigen Prognosegruppe kann bei unzureichendem Abfall der Serumentumormarker nach dem 2. Zyklus eine Therapieintensivierung mittels Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) erwogen werden.

1.1.6.7. *Primär extragonadale Keimzelltumore*

Primär mediastinale nicht-seminomatöse KZT zählen zur ungünstigen IGCCCG-Prognosegruppe und werden mit vier Zyklen PEB behandelt. Ferner kann eine Therapieintensivierung mittels HDCT und ASCT erwogen werden. Die Therapie sollte an Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden.

Demgegenüber werden primär mediastinale seminomatöse KZT in die gute IGCCCG-Prognosegruppe eingeteilt und mit drei Zyklen PEB behandelt.

Primär retroperitoneale KZT werden nach den IGCCCG-Kriterien klassifiziert und analog zu den metastasierten primär gonadalen KZT entsprechend der IGCCCG-Prognosegruppe behandelt.

1.1.6.8. Rezidivtherapie

Rezidive nach aktiver Surveillance werden entsprechend der IGCCCG-Kriterien klassifiziert und behandelt. Lag bei Erstdiagnose (ED) bereits ein metastasiertes Stadium vor, ist eine Salvage-Chemotherapie indiziert.

Die Frage ob als erste Rezidivtherapie eine konventionell dosierte Chemotherapie mit vier Zyklen Cisplatin / Ifosfamid / Etoposid (PEI) oder Cisplatin / Ifosfamid / Paclitaxel (TIP) gegeben oder besser eine HDCT mit ASCT verabreicht werden sollte ist noch nicht abschließend geklärt und momentan Gegenstand einer randomisierten klinischen Studie.

1.1.6.9. Therapieempfehlung für HIV-positive Patienten

In Leitlinien zur Therapie von KZT finden sich nur wenige Empfehlungen für Patienten mit einer HIV-Infektion. Es wird jedoch generell zum Beginn einer antiretroviralen Therapie (ART) vor Einleitung der Chemotherapie geraten [66]. Ebenso sollten bei Auswahl der antiretroviralen Therapie mögliche Wechselwirkungen mit der Chemotherapie beachtet werden [66].

Ein Monitoring der CD4-Zahl wird vor jedem Chemotherapiezyklus empfohlen, da bei einem Abfall unter 200 Zellen/ μ l eine Antibiotikaphylaxe mit Cotrimoxazol begonnen werden soll [66]. In den Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und der European Association of Urology fanden sich keine Empfehlungen für Patienten mit einer HIV-Infektion [67, 68, 86].

1.2. Der Humane Immundefizienz Virus

1.2.1. Erreger, Infektion und Epidemiologie

Im Jahr 1981 fiel in den USA erstmals eine ungewöhnliche Häufung an Todesfällen durch Karposi Sarkome und Pneumocystis Pneumonien auf, die vor allem homosexuelle Männer mit einer Immunschwäche unklarer Genese zu betreffen schien [92-94]. Die erstmalige Isolation des HI-Virus gelang 1983 aus dem Serum von Affen [95].

Jedes Jahr werden 1.8 Millionen Menschen weltweit mit HIV infiziert (Abb. 1). Obwohl die Zahl der Neuinfektionen seit 1997 rückläufig ist, steigt durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten und Versorgungsstrukturen die Zahl der Menschen, die mit HIV leben, konstant auf zuletzt 36.7 Millionen im Jahr 2016 (Abb. 1) [96].

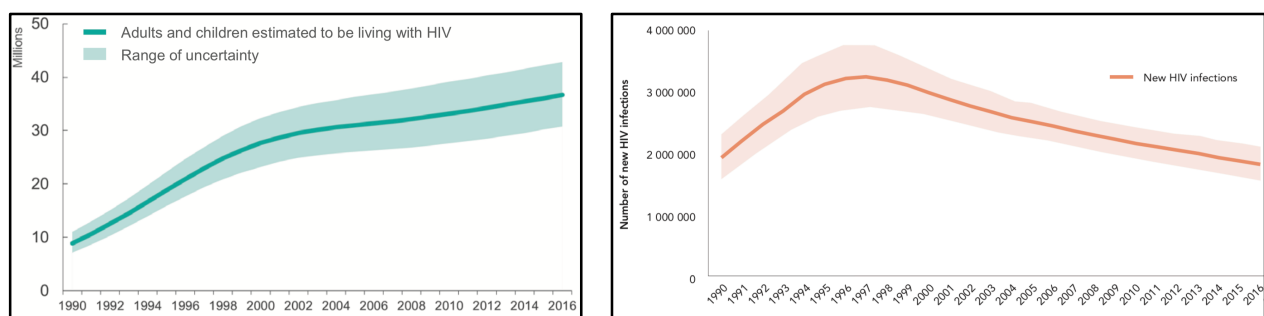


Abbildung 1: Weltweite HIV-Infektionen (links) und Neuinfektionen (rechts) [96]

In Deutschland ist es seit Mitte der 1980er Jahre zunächst zu einem Rückgang der HIV-Neuinfektionen gekommen. Im Gegensatz zur globalen Entwicklung musste von 2000 bis ca. 2006 eine Zunahme der Neuinfektionen verzeichnet werden [97]. Seitdem ist die Zahl dieser relativ stabil und lag 2015 bei ca. 3.600 [98]. Korrelierend zu der weltweiten Entwicklung hat auch in Deutschland die Zahl der Menschen, die mit dem HI-Virus leben, zugenommen und betrug 2015 ca. 85.000 [97].

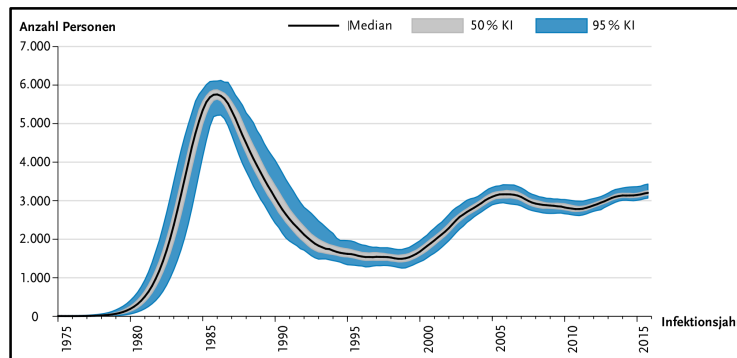


Abbildung 2: Geschätzte Gesamtzahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland [97]

Der HI-Virus bildet eine Subfamilie innerhalb der Gattung der Lentiviren und gehört zur Familie der Retroviren. Es wird in 2 Typen unterteilt: HIV-1 und HIV-2. Beide Typen haben die gleichen intrazellulären Replikationsmechanismen sowie Übertragungswege, unterscheiden sich jedoch vor allem in ihrem klinischen Verlauf [99]. HIV-2 findet sich fast ausschließlich in Westafrika und spielt somit, abgesehen von Regionen mit engen sozioökonomischen Bezügen zu Westafrika in Europa, eine untergeordnete Rolle [100].

HIV-1, als der weltweit häufigste vorkommende Typ, wird wiederum in die Gruppen M, N, O und P unterteilt [101-103].

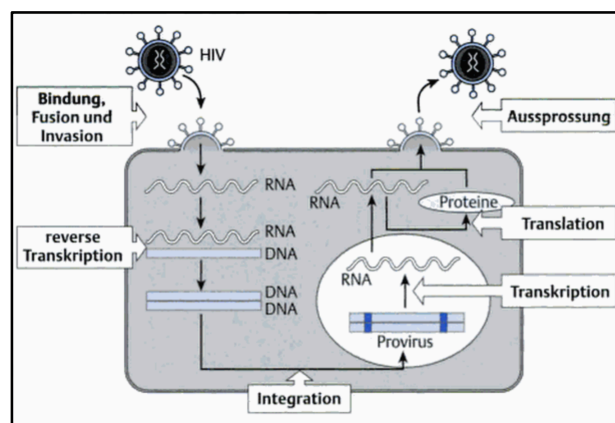


Abbildung 3: HIV-Entwicklungszyklus [104]

Das HI-Virus besitzt als RNA-haltiges Retrovirus das Enzym Reverse Transkriptase (Abb. 3) [104]. Entscheidend für die Infektion ist das virale Hüllprotein gp120 [105]. Dieses bindet an CD4-positive T-Zellen, die über die Chemokin-Rezeptoren CCR5 oder CXCR4 verfügen (T-Helfer-Zellen, Makrophagen, Monozyten, Langerhans-Zellen) [106, 107]. In der Folge kommt es zu einem Abfall der CD4+ T-Zellen sowie einer Ausbreitung des Virus im lymphatischen Gewebe mit einer initialen hohen Viruslast [107-109]. Mit der darauffolgenden Immunantwort durch Bildung von HIV spezifischen CD8+ Zellen kommt es zu einer partiellen Kontrolle

der Infektion mit Rückgang der Virämie bis auf den „Set Point“, der prädiktiv für den unbehandelten Krankheitsverlauf ist [110-113].

Eine gänzliche Elimination des Virus gelingt nicht; die CD4+ T-Lymphozyten bilden auch unter der aktuell zur Verfügung stehenden ART weiterhin ein Reservoir für das HI-Virus, sodass nach aktuellem Kenntnisstand eine Heilung nicht möglich ist [114-116].

Darüber hinaus kommt es neben den CD4+ T-Lymphozyten auch zu einer latenten Einschränkung der Funktion zahlreicher weiterer immunologischer Zellreihen (u.a. B-Zellen, natürliche Killer-Zellen, Monozyten, Makrophagen, Dendritische Zellen) mit konsekutiver Immuninkompetenz des Wirtes [117].

Weltweit finden mehr als 80 % der Neuinfektionen durch heterosexuelle Kontrakte statt [118]. Dieser statistische Wert ist wesentlich dadurch beeinflusst, dass fast 70 % der HIV-infizierten Menschen in Afrika leben [96]. In West-Europa hingegen dominiert mit 43 % die Neuinfektion durch homosexuelle Kontakte zwischen Männern. Es ist jedoch eine zunehmende Zahl an Neuinfektionen durch heterosexuelle Kontrakte auf zuletzt 33 % zu verzeichnen. Die Übertagung durch Drogenabusus (3.3 %) spielt ebenso eine untergeordnete Rolle in West-Europa wie eine Transmission von Mutter auf Kind (0.8 %) [98, 118, 119].

1.2.2. Krankheitsverlauf

Die klinische Erstmanifestation einer HIV-Infektion kann sehr unterschiedlich sein (Tab. 2). Etwa 61 % der Patienten bemerken initial Symptome, die sie in Zusammenhang mit einer möglichen HIV-Infektion bringen [120]. In einer prospektiven Studie an Hochrisiko-Patienten konnte gezeigt werden, dass 81 % mindestens 1 von 11 häufig vorkommenden Symptomen entwickeln (vgl. Tab. 2) [121]. Als weitere Symptome werden in einigen Studien auch Fatigue, Pharyngitis und Gewichtsabnahme genannt [122, 123].

Erste Symptome treten 2 - 4 Wochen nach Infektion auf. Die Symptomatik hält dann durchschnittlich 10 Tage an, die Varianz liegt hier bei 3 - 25 Tagen [124-126].

Tabelle 2: Symptomatik und klinische Zeichen bei HIV-Serokonversion [121]

Symptom	OR (95 % CI)	P-Werte
Fieber	2.8 (1.8–4.2)	< 0.001
Erbrechen	4.8 (2.9–8.1)	< 0.001
Diarrhoe	3.1 (1.8–5.4)	< 0.001
Kopfschmerzen	2 (1.3–3)	< 0.001
Arthralgien	2.1 (1.3–3.4)	0.002
Myalgien	2.8 (1.6–4.7)	< 0.001
Exanthem	2.1 (1–4.2)	0.04
Geschwollene Lymphknoten	3.3 (1.5–7.5)	0.003
Klinische Zeichen		
Extrainguinale Lymphadenopathie	6.1 (1.9–19.8)	0.002
Inguinale Lymphadenopathie	9.5 (4.3–31.8)	< 0.001
Vaginale Candidose	2.7 (1.7–4.2)	< 0.001

Die HIV Infektion kann sich klinisch auch durch das akute retrovirale Syndrom manifestieren [110, 127]. Die Inzidenz schwankt in der retrospektiven Betrachtung zwischen 65 - 90 % [128-130]. Es tritt in der Regel zwei bis vier Wochen nach der Infektion auf [125, 126].

Erstmalig beschrieben wurde das akute retrovirale Syndrom 1985 als Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild [124]. Die Symptomatik ist variabel und umfasst zumeist o.g. Symptome wie Lymphknotenschwellungen, feinfleckiges Exanthem, Angina, febrile Temperatur und Myalgien [131-133]. Ferner findet sich bei ca. 50 % initial eine persistierende (> 3 Monate) generalisierte Lymphadenopathie [117, 134].

Darüber hinaus können eine generalisierte Urtikaria, orale und genitale Ulzerationen oder abdominelle Beschwerden (Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe) Ausdruck einer akuten HIV Infektion sein [121-123, 135].

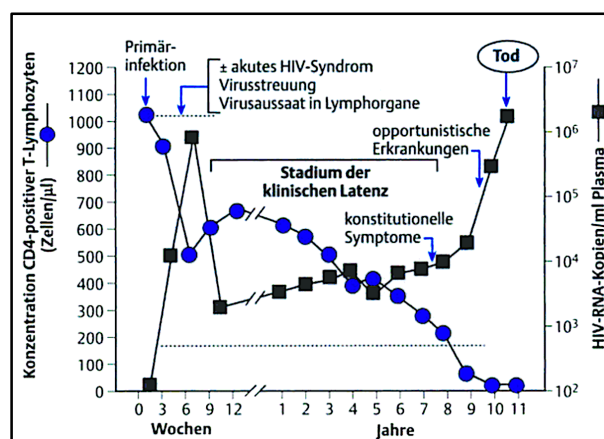


Abbildung 4: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion [104]

Nach der Akutphase tritt die Erkrankung mit zunehmender Immunantwort in die Latenzphase ein und die Infektion ist klinisch asymptomatisch (Abb. 4). Dieses steady-state-level wird in der Regel spätestens nach 6 - 12 Monaten erreicht und kann beim sonst gesunden Patienten ca. 10 Jahre andauern [117, 136].

Ohne Therapie kommt es zu einem zunehmenden Abfall der CD4+ T-Lymphozyten und dem Endstadium der Erkrankung, dem Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Das Auftreten von AIDS-definierenden Krankheiten (vgl. Tab. 3) führt unbehandelt letztlich zum Versterben des Patienten [107].

Tabelle 3: AIDS-definierende Erkrankungen [137]

Infektionskrankheiten			
Virus-Infektionen	Bakterielle Infekte	Mykosen	Parasiten-Infektionen
Chronische Herpes-simplex-Ulzera	Rezidivierende Salmonellenbakteriämie	Pneumozystis-carinii-Pneumonie	Toxoplasma-Enzephalitis
Herpes-Ösophagitis	Rezidivierende bakterielle Pneumonie	Kokzidioidomykose (disseminiert oder extrapulmonal)	Isospora belli (chronisch intestinal)
CMV-Retinitis	Tuberkulose (alle Formen)	Kryptokokkose (extrapulmonal)	
Generalisierte CMV-Infektion	Mycobakterium avium, M. kansasii (disseminiert oder extrapulmonal)	Histoplasmose (disseminiert oder extrapulmonal)	
		Kryptosporidien (chronisch intestinal)	
		Ösophageale Candidose	
Komplikationen durch HIV		Tumore	
Progressive multifokale Enzephalopathie		Kaposi-Sarkom	
Wasting-Syndrom (HIV-assoziierte Kachexie)		Non-Hodgkin-Lymphome	
		Invasives Zervixkarzinom	

1.2.3. Antiretrovirale Therapie

Der Grundstein der ART wurde 1986 durch eine klinische Studie mit Zidovudin gelegt [138]. Die Zeit der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART), auch als antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) bezeichnet, begann 1996 auf der 11. Internationalen AIDS Konferenz:

Durch Einsatz von Protease-Inhibitoren im Rahmen einer Kombinationstherapie konnte die Sterblichkeit signifikant gesenkt werden mit Kontrolle der Krankheit in einem chronischen Stadium [139-141].

Aktuell verfügbare Substanzklassen zur Behandlung einer HIV-Infektion umfassen (Abb. 5):

Entry Inhibitoren

Hierunter werden CCR5-Antagonisten, die ein Eindringen des HI-Virus über den CCR5-korezeptor verhindern, sowie Fusions-Inhibitoren, die an das Hüllprotein gp41 des HI-Virus binden und dadurch die Fusion mit dem CD4-Rezeptor blockieren, zusammengefasst.

Nukleosidische und Nukleotidische Revers Transkriptase Inhibitoren (NRTIS)

Diese Substanzklasse umfasst eine Vielzahl an Wirkstoffen. Gemein ist ihnen der Wirkmechanismus: Durch intrazelluläre Phosphorylierung kommt es zu einer kompetitiven Bindung an die virale Reverse Transkriptase und somit zu einem Abbruch der DNA-Kette.

Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTIS)

Die NNRTIS binden nicht-kompetitiv an die Reverse Transkriptase und blockieren die katalytisch aktive Bindungsstelle. Hierdurch können weniger Nukleoside binden und die Virusreplikation wird verlangsamt.

Integrase-Inhibitoren

Integrase ist neben der Reverse Transkriptase und der Protease essential für die HIV Replikation. Integrase-Inhibitoren verhindern eine Integration der Virus-DNA in das Wirt-Genom. Hierdurch wirken diese Substanzen virustatisch.

Protease-Inhibitoren

Protease Inhibitoren (PI) verhindern kompetitiv die Spaltung von Proteinen in HIV-infizierten Zellen, welche für die Virusreifung notwendig sind. Somit werden unreife Viren produziert, die nicht infektiös sind [117, 142, 143].

Bei der Wahl des Therapieregimes sollten die aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur ART der HIV-Infektion beziehungsweise die Leitlinien der European AIDS Clinical Society (EACS) berücksichtigt werden [144, 145].

Neben einer Kombination aus einem Integrase-Inhibitor mit zwei NRTIs oder einen PI mit zwei NRTIs ist auch eine Kombination aus zwei NRTIs mit einem NNRTI möglich. Bei der Wahl der cART sind neben Resistenzen auch Faktoren wie Therapieverträglichkeit, Compliance und Therapieadhärenz zu berücksichtigen.

Aktuellen Leitlinien entsprechend sollte eine cART unabhängig von der Zahl der CD4+ Lymphozyten begonnen werden, da sich die HIV-assoziierte Morbidität hierdurch auch langfristig deutlich reduzieren lässt [146].

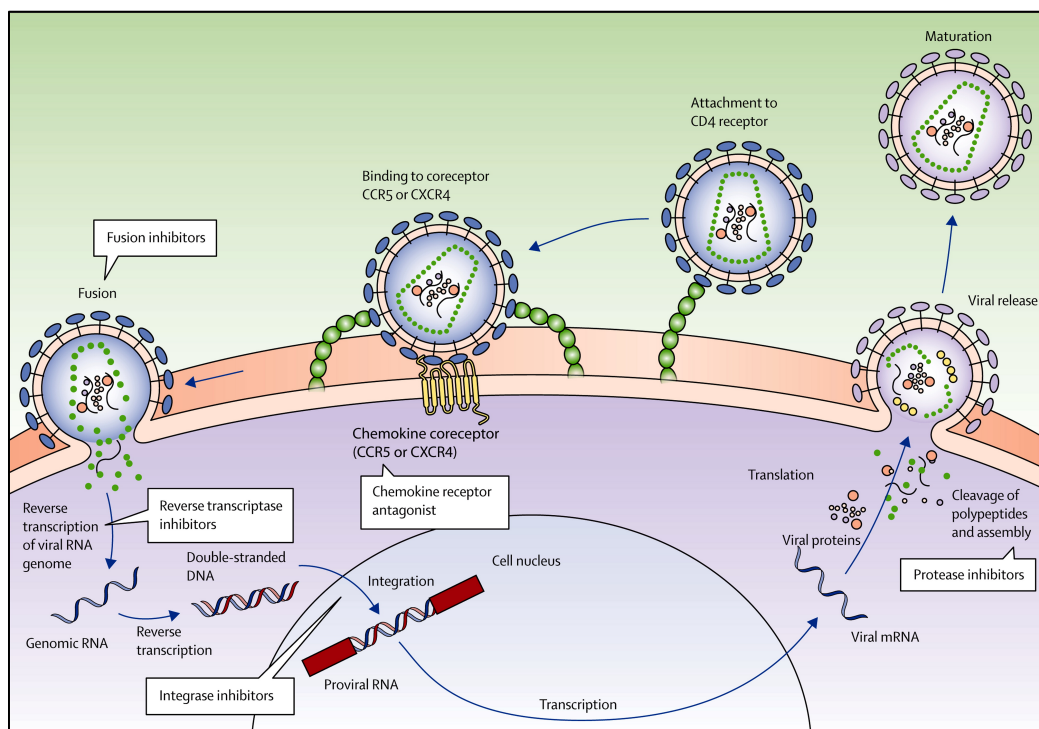


Abbildung 5: HIV Lebenszyklus und Wirkmechanismus antiretroviraler Substanzen [107]

1.2.4. Prognose

Mit Einführung der cART ist die Mortalität von Patienten mit HIV wegen Stabilisierung bzw. Wiederherstellung ihrer Immunkompetenz stetig gesunken [147, 148]. Einer US-Amerikanischen Studie zufolge sank die Mortalität zwischen 1994 und 1997 von 29,4 auf 8,8 pro 100 Personenjahre (Abb. 6) [139].

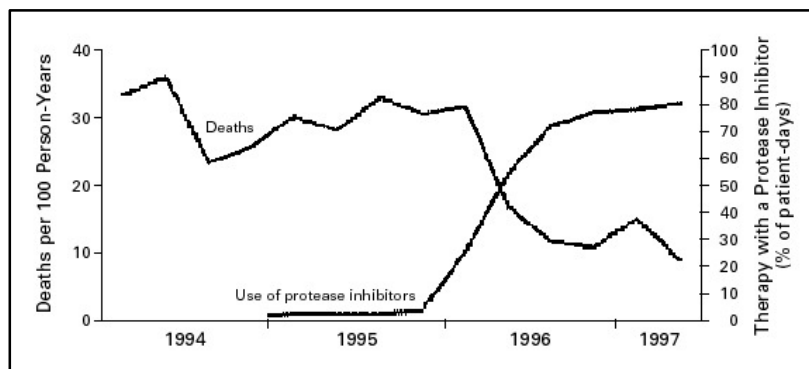


Abbildung 6: Mortalität und Häufigkeit einer cART mit PI [139]

Bis 2006 ist die Mortalität weiter auf 6,1 pro 1.000 Personenjahre gesunken [149] und insgesamt um 50 - 90 % zurückgegangen [150, 151]. Bei den Todesursachen stehen in Europa und Nordamerika nicht mehr die HIV-Infektion selbst und die daraus resultierenden opportunistischen Infektionen im Vordergrund [152], sondern Malignome (v.a. Non-Hodgkin Lymphome und Nicht-AIDS-Definierende Tumore), gefolgt von Lebererkrankungen, Infektionen und kardiovaskulären Ereignissen [153-156].

Die größte Zunahme der Überlebensrate seit Einführung der cART wurde bei Patienten mit einer CD4+ Lymphozytenzahl unter 100 / μ L zum Zeitpunkt der Diagnose beobachtet. Während die Überlebensrate dieser Patienten um 46 % zugenommen hat, nahm sie bei einer initialen CD4-Zahl von über 500 Zellen/ μ L lediglich um 1 % zu [151].

Patienten, die eine cART nach 2008 begonnen haben und deren CD4-Zahl über 350 Zellen/ μ L nach einem Jahr nach Therapiebeginn liegt, haben die gleiche Überlebensrate wie die Allgemeinbevölkerung [157]. Neuere epidemiologische Studien legen eine im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Bevölkerung identische Lebenserwartung nahe [158].

1.2.5. HIV-assoziierte Malignome

Das relative Risiko für eine Tumorerkrankung ist bei HIV-positiven Patienten insgesamt 1.8 - 4.0-fach höher als bei HIV-negativen Personen [159-163]. Hierbei kommt der Immunsuppression neben Faktoren des Lebensstils und viralen Co-Faktoren eine kausale Bedeutung zu [163-165]. Bereits bei CD4-Zahlen unter 500 Zellen/ μ L wurde ein gehäuftes Auftreten von Malignomen beobachtet [166, 167].

1.2.5.1. *AIDS-definierende Malignome*

Zu den AIDS-definierenden Malignomen (ADM) zählen das Kaposi-Sarkom, aggressive Non-Hodgkin Lymphome und das invasive Cervix-Karzinom [168]. Seit Beginn der cART-Ära ist die Inzidenz der ADM rückläufig [147, 159, 169-171] bei deutlich verbessertem Outcome [172-176]. Besonders deutlich ist dies bei den beiden häufigsten ADM, dem Kaposi-Sarkom und Non-Hodgkin-Lymphomen, zu beobachten [162, 163, 170, 177, 178] mit einem Rückgang der Mortalität um 70 - 80 % [174, 179].

1.2.5.2. *Nicht-AIDS-definierende Malignome*

Neben den ADM finden sich zahlreiche Nicht-AIDS-definierende Malignomen (NADM), die das mehr oder minder gesamte Spektrum an Krebserkrankungen abdecken (Tab. 4) [180-183]. Zu den häufigsten NADM zählen das Bronchialkarzinom, das Hodgkin-Lymphom, das hepatozelluläre Karzinom und das Analkarzinom [160, 181, 184-186].

Tabelle 4: Nicht-AIDS-definierende Malignome

Nicht-AIDS-definierende Malignome		
Anal-Karzinom	Kolon-Karzinom	Plasma-Zell-Leukämien
Basaliome	Konjunktiva-Tumore	Prostatakarzinom
Hepatuzelluläres Karzinom	Lunge-Karzinom	Raktum-Karzinom
Hirn-Tumore	Magen-Tumore	Sarkome
Hodgkin Lymphom	Melanome	Speicheldrüsen-Tumore
Keimzelltumore	Nieren-Tumore	ZNS-Tumore
Knochen-Tumore	Orale Tumore	

Das Risiko für HIV-positive männliche Patienten, an einem NADM zu erkranken, ist ca. 2 - 3-fach höher als bei HIV-negativen Personen [160, 162, 164, 187-189]. Für Frauen scheint das Risiko, an einem NADM zu erkranken, nur für Hodgkin Lymphome erhöht [160].

Inzwischen kommt NADM [160, 163, 179, 184, 190], ein Anteil von über 50 % an allen Tumorerkrankungen zu [159, 163, 191]. Das Risiko für ein NADM scheint bei einer CD4-Zahl unter 200 Zellen/ μ l erhöht zu sein [192].

Je nach Studie sind NADM mittlerweile die häufigste bzw. zweithäufigste Todesursache HIV-infizierter Personen [155, 159, 193]. Patienten mit NADM weisen auch ein ungünstigeres Langzeitüberleben auf als solche mit ADM (10-Jahres-Überleben 46 % gegenüber 63 %) [194].

Während NADM in der prä-cART Ära lediglich für 1 % der Todesfälle ursächlich waren, sind es in der cART Ära mittlerweile 13 % der Todesfälle [195]. Ein Grund für die steigende Prävalenz der NADM liegt in der höheren Lebenserwartung HIV-Infizierter in der cART-Ära [196].

1.3. Keimzelltumore des Hodens bei Patienten mit HIV-Infektion

Keimzelltumore zählen insgesamt zu den selteneren NADM [185]. Allerdings fiel bereits Ende der 80er Jahre eine erhöhte Inzidenz von KZT bei HIV-infizierten Männern auf [197, 198]. Weitere Studien zeigten, dass das relative Risiko für Hodentumore gegenüber HIV-negativen Männern um bis zum 3.1-fachen erhöht ist [159, 162, 164, 169-171, 179, 183, 184, 192, 199, 200]. Vor allem treten Seminome gehäuft auf [185, 200, 201]. In der *Multicenter AIDS Cohort Studie* war das Risiko für ein Seminom 8-mal höher gegenüber dem von HIV-Negativen [180].

Tabelle 5: Risiko für Hodentumore bei Patienten mit HIV

HIV / AIDS	SIR/SRR	Referenz
HIV	1.6 (0.6 – 3.5)	Clifford 2005 [170]
AIDS	0.7 (0.2 – 1.6)	Engels 2006 [169]
HIV	1.7 (1.5 – 1.9)	Goedert 2007 [200]
AIDS	1.4 (0.8 – 2.2)	Hessol 2007 [199]
HIV / AIDS	1.4 (1.0 – 1.8)	Grulich 2007 [164]
HIV	1.6 (0.9 – 2.7)	Patel 2008 [184]
HIV	2.15 (0.6 – 5.5)	Powles 2009 [192]
HIV	2.5 (1.0 – 5.1)	Seaberg 2010 [171]
HIV / AIDS	0.5 (0.0 – 3.1)	Franceschi 2010 [162]
AIDS	1.4 (1.3 – 1.6)	Shiels 2012 [183]
HIV	3.1 (1.5 – 6.5)	Calabresi 2013 [159]
HIV	2.4 (1.4 – 3.7)	Raffetti 2015 [179]

Vor Einführung der cART war das Outcome von Männern mit HIV-assoziierten KZT (HIV-KZT) gegenüber HIV-negativen KZT-Patienten deutlich schlechter mit 3-Jahres-Überlebensraten von 50 - 65 % und 3-Jahres-Rezidivraten um 65 % [202-205]. Dies lag zum einen an refraktären KZT-Verläufen und zum anderen am Progress der HIV-Infektion mit AIDS-assoziierten Todesfällen [202, 203, 206].

Die HIV-bedingte und tumorbedingte Mortalität betrug in einigen Serien ca. 20 % bzw. 10 % [202-204, 206, 207]. Im retrospektiven Vergleich zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Männern mit KZT fand sich kein signifikanter Unterschied im erkrankungsspezifischen, d.h. tumorfreien Überleben, während das Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit HIV-KZT deutlich schlechter war als das Nicht-HIV-Infizierter [201, 207].

Für das schlechtere Outcome bzw. die höhere Mortalität von Patienten mit HIV-KZT gibt es zahlreiche Gründe: wegen der schlechten Immunsituation der Patienten und ihrem häufig eingeschränkten Allgemeinzustand konnten kurativ intendierte Chemotherapien nicht konsequent durchgeführt werden. Hierzu zählen Intervallverlängerungen zwischen den Chemotherapiezyklen und Dosisreduktionen, die sich ungünstig auf das Outcome auswirkten [208]. Neben diesen Faktoren, die sich ungünstig auf die KZT-bedingte Mortalität auswirkten, führte die Verschlechterung der Immunsituation mit schweren Infektionen zur erhöhten HIV-bedingten Sterblichkeit.

Neben der wegen fehlender Verfügbarkeit effektiver antiretroviraler Substanzen unzureichenden Kontrolle der HIV-Infektion wurde die in der prä-cART Ära verfügbare ART während der Chemotherapie häufig pausiert, was sich ungünstig auf den Immunstatus der Patienten auswirkte [206].

Bei der antineoplastischen HIV-infizierter Patienten sollte auf mögliche Wechselwirkungen zwischen cART und Chemotherapie geachtet und in Abhängigkeit von der Zahl CD4+ T-Lymphozyten auch eine antiinfektive Prophylaxe durchgeführt werden [209].

Die einzige auch in der cART-Ära durchgeführte Studie wurde bereits 2004 publiziert und hatte lediglich 13 in der cART-Ära behandelte Patienten mit HIV-KZT eingeschlossen. Hier zeigte sich ein deutlicher Rückgang der HIV-assoziierten Mortalität [207]. Dies unterstützt die Annahme, dass Patienten, bei denen die cART während der Chemotherapie eingeleitet bzw. fortgeführt wird, bessere Ansprech- und Überlebensraten aufweisen, als Patienten ohne cART [210]. Belastbare Daten zum Gesamtüberleben von in der cART-Ära behandelten Patienten liegen jedoch nicht vor.

2. Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der multizentrischen retrospektiven Studie ist es, Remissions- und Überlebensraten von HIV-infizierten Patienten mit KZT zu analysieren. Insbesondere wurde der Frage nachgegangen, inwieweit sich das Überleben der Patienten seit 1996, d.h. seit Einführung der cART, verbessert hat.

Durch Erhebung von Daten zu Erkrankungs-Charakteristika, Art, Durchführung und Toxizität der antineoplastischen Therapie sowie von auf die HIV-Infektion bezogener Parameter wie Verlauf der CD4-Zellzahl sollte u.a. untersucht werden, ob die Behandlung des KZT trotz der bekannten HIV-Infektion leitliniengerecht durchgeführt wurde bzw. werden konnte.

Zudem sollte der Einfluss der antineoplastischen Therapie auf den Verlauf der HIV-Infektion untersucht werden. Schließlich wurde durch einen Literaturvergleich geprüft, ob sich das Gesamtüberleben von Patienten mit HIV-KZT weiter an das HIV-negativer Patienten mit KZT angenähert hat.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive, multizentrische Registerstudie, an der Zentren der Interdisziplinären Arbeitsgemeinschaft Hodentumoren in der Deutschen Krebsgesellschaft, der Internationalen Hodentumorarbeitsgruppe G3 sowie HIV-Schwerpunktpraxen, Infektiologische Kliniken und andere urologische Zentren teilnahmen.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Vor Studienbeginn wurde ein Ethikvotum der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) eingeholt (Zeichen 8-15 vom 05.03.2015). Hier konnte die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkannt werden. Die Einholung lokaler Ethikvoten oblag jedem einzelnen Zentrum.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studie waren

- Histologisch gesicherter Keimzelltumor (KZT)
- Erstdiagnose des KZT nach 01.01.1996
- Gesicherte Infektion mit HIV zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KZT
- Männliches Geschlecht
- Alter ≥ 18 Jahre

Ausschlusskriterien waren

- Weibliches Geschlecht
- HIV-Erstdiagnose > 2 Monate nach Erstdiagnose des KZT
- Fehlendes Einverständnis des Patienten

Erläuterung:

Das Einschlusskriterium *Gesicherte Infektion mit HIV zum Zeitpunkt der ED des KZT* wurde als Nachweis einer HIV-Infektion bis ≤ 2 Monate nach ED des KZT definiert. Bei zeitgleicher Diagnose von HIV und KZT bis ≤ 2 Monate nach Erstdiagnose des KZT wurde dies als simultane Diagnose von HIV und KZT gewertet.

3.3. Erhebung der Patienten-Charakteristika

Die Basis-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten wurden anhand der Tumorhistologie, des Tumorstadiums sowie des HIV-Status erhoben (siehe Anlage).

Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgte gemäß des TNM-Stadiums und der Stadieneinteilung nach der International Union Against Cancer (UICC) [70, 181]. Für fortgeschrittene Stadien (UICC II und III) wurde zudem die Prognosegruppe nach der Klassifikation der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) erhoben [71].

Der Status der HIV-Infektion wurde anhand der CDC-Klassifikation in der Fassung von 1993 definiert [137].

Zur Beurteilung der Alltagskompetenzen sowie der Beeinträchtigungen durch die Erkrankungen erfolgte eine Einteilung gemäß des Karnofsky Index bzw. anhand des Eastern Cooperative Cancer Chemotherapie Group Performance Status (ECOG-PS) [211, 212].

3.4. Tumoreinteilung nach TNM-Stadium

Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgte gemäß der TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC) [70] (Tab. 6).

Die Ausdehnung des Primärtumors wird nach radikaler AT in die Kategorien pT1 bis pT4 eingeteilt. Bis Stadium T2 ist der Tumor auf den Hoden begrenzt. Ab dem Stadium T3 liegt eine Infiltration der umgebenden Strukturen wie Samenstrang und Skrotum vor.

Die Beurteilung der regionären Lymphknoten (abdominal paraaortal, präaortal, interaortokaval, präkaval, parakaval, retrokaval und retroaortal) sowie des Metastasenstatus erfolgt durch klinische Untersuchungen und bildgebende Verfahren. Zudem werden die Serummormarker AFP, Beta-hCG und LDH bestimmt.

Tabelle 6: TNM-Klassifikation von Hodentumoren nach IUCC [213]

Primärtumor					
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden				
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor				
pTis	Intratubuläre Keimzellneoplasie (Carcinoma in situ)				
pT1	Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden, ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion (der Tumor kann die Tunica albuginea infiltrieren, nicht aber die Tunica vaginalis)				
pT2	Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden, mit Blut-/Lymphgefäßinvasion oder Tumor mit Ausdehnung durch die Tunica albuginea mit Befall der Tunica vaginalis				
pT3	Tumor infiltriert Samenstrang (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)				
pT4	Tumor infiltriert Skrotum (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)				
Regionäre Lymphknoten					
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht sicher beurteilt werden				
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen				
pN1	Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, oder 5 oder weniger positive Lymphknoten, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung				
pN2	Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder mehr als 5 positive Lymphknoten, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder extranodale Tumorausbreitung				
pN3	Metastasen in Form eines Lymphknotenkongomerats, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung				
Fernmetastasen					
M0	Keine Fernmetastasen				
M1	Fernmetastasen				
	M1a	Nichtregionäre Lymphknoten- oder Lungenmetastase(n)			
	M1b	andere Fernmetastase(n)			
Serumtumormarker					
SX	Werte der Serumtumormarker nicht verfügbar oder entsprechende Untersuchungen nicht Vorgenommen				
S0	Serumtumormarker innerhalb der normalen Grenzen				
	LDH		Beta-hCG (mIU/ml)		AFP (ng/ml)
S1	< 1,5 N	und	<5.000	und	<1.000
S2	1,5 – 10 N	oder	5.000 – 50.000	oder	1.000 – 10.000
S3	> 10 N	oder	> 50.000	oder	> 10.000

3.5. UICC-Stadium

Die Einteilung gemäß der International Union Against Cancer (UICC) erfolgt auf Basis des TNM-Stadiums (Tab. 7).

Hierbei gelten die Stadien I bis IB als nicht-metastasiert und ab Stadium IS bis IIIC als metastasiert. Für die Therapieplanung metastasierter Stadien wird die IGCCCG-Prognosegruppe herangezogen.

Eine besondere Rolle nehmen KZT im Stadium IS ein, das durch eine persistierende postoperative Erhöhung der Serumentumormarker definiert ist. Entsprechend ist eine sichere Einteilung in das Stadium IS frühestens ab dem fünften postoperativen Tag möglich, da dies der Eliminationshalbwertszeit der Serumentumormarker entspricht.

Tabelle 7: Stadieneinteilung von Hodentumoren nach UICC [70]

Stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Fernmetastasen	Serum-tumormarker
0	pTis	N0	M0	S0, SX
I	pT1-4	N0	M0	SX
I A	pT1	N0	M0	S0
I B	pT2-4	N0	M0	S0
I S	Jedes pT/TX	N0	M0	S1-3
II	Jedes pT/TX	N1-3	M0	SX
II A	Jedes pT/TX	N1	M0	S0-1
II B	Jedes pT/TX	N2	M0	S0-1
II C	Jedes pT/TX	N3	M0	S0-1
III	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	SX
III A	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	S0-1
III B	Jedes pT/TX	N1-3	M0	S2
		Jedes N	M1, M1a	S2
III C	Jedes pT/TX	N1-3	M0	S3
		Jedes N	M1, M1a	S3
		Jedes N	M1b	Jedes S

3.6. Prognosegruppe nach IGCCCG

Die Einteilung von metastasierten KZT (ab UICC-Stadium IS) erfolgte nach der Klassifikation der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) (Tab. 8) [71]. Angewandt werden kann die Klassifikation sowohl bei gonadalen, also auch bei extragonadalen KZT.

Es wird prinzipiell zwischen Seminomen und Nicht-Seminomen unterschieden. Bei Letzteren sind die 3 Prognosegruppen gut, intermediär und ungünstig definiert. Dahingegen finden sich für Seminome nur die Einteilung in die Prognosegruppen gut und intermediär.

Auf der Basis der IGCCCG Prognosegruppe erfolgt die Therapieempfehlung ab dem UICC-Stadium IS.

Tabelle 8: Einteilung der Prognosegruppen nach IGCCCG [71]

Gute Prognosegruppe	
Nicht-Seminom	Seminom
Primärer Hoden- oder retroperitonealer Tumor	Jede Primärlokalisation
<u>und</u>	<u>und</u>
keine nicht pulmonalen viszerale Metastasen	keine nicht-pulmonalen viszerale Metastasen
<u>und</u>	
AFP < 1.000 ng/ml, Beta-hCG < 5.000 IU/l, LDH < 1,5 N	
Intermediäre Prognosegruppe	
Nicht-Seminom	Seminom
Primärer Hoden- oder retroperitonealer Tumor	Jede Primärlokalisation
<u>und</u>	<u>und</u>
keine nicht pulmonalen viszerale Metastasen	nicht-pulmonale viszerale Metastasen
<u>und</u>	
AFP ≥ 1.000 und ≤ 10.000 ng/ml oder	
Beta-hCG ≥ 5.000 IU/l und ≤ 50.000 IU/l oder	
LDH ≥ 1.5 N und ≤ 10 N	
Ungünstige Prognosegruppe	
Nicht-Seminom	Seminom
Primärer mediastinaler Tumor	Entfällt
<u>oder</u>	
nicht pulmonale viszerale Metastasen	
<u>oder</u>	
AFP > 10.000 ng/ml oder	
Beta-hCG > 50.000 IU/l oder	
LDH > 10 N	

3.7. CDC-Klassifikation

Das Stadium der HIV-Infektion wurde nach der Klassifikation des Centers for Disease Control (CDC) in der Fassung von 1993 eingeteilt (Tab. 8). Nach gesicherter HIV-Diagnose erfolgt eine klinische Einteilung in die Kategorie A – C, wobei die Kategorie C als AIDS definiert ist. Ferner wird anhand der Zahl der CD4+ T-Lymphozyten die laborchemische Kategorie 1 bis 3 zugeteilt. Eine Herabstufung der Kategorie, z.B. bei Anstieg der CD4+ Lymphozyten Zahl, ist nicht möglich.

Tabelle 9: CDC-Kategorien nach Center for Disease Control [137]

Klinische Symptomatik	CD4+ T-Lymphozyten		
	> 500 Zellen/ μ l	200 – 499 Zellen/ μ l	< 200 Zellen/ μ l
Asymptomatische HIV-Infektion, generalisierte Lymphadenopathie, Akute HIV-Infektion	A 1	A 2	A 3
Symptomatische HIV-Infektion, aber keine AIDS-definierende Erkrankung	B 1	B 2	B 3
AIDS-definierende Erkrankung liegt vor	C 1	C 2	C 3

In der aktuellen Fassung zur Definition von HIV und AIDS des Centers für Disease Control von 2014 werden neben den Stadien C1, C2 und C3 auch die Stadien A3 und B3 zu AIDS gezählt [214]. Da in der Diskussion auf Studien Bezug genommen wird, die sich entweder auf die Fassung von 1993 oder 2014 beziehen, wird jeweils gesondert darauf hingewiesen, welche Kategorien bei der Auswertung als AIDS definiert wurden.

3.8. Karnofsky-Index und ECOG-Performance-Status

Zur Beurteilung der Krankheitsauswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit wurde der Karnofsky-Index herangezogen [211]. Nach diesem erfolgt die Einteilung von 100 % (volle Alltagskompetenzen / keine Beeinträchtigung) in 10 %-Schritten bis 0 % (Tod des Patienten).

Eine ähnliche Einteilung in 5 Kategorien von 0 (volle Alltagskompetenzen / keine Beeinträchtigung) bis 5 (Tod des Patienten) ist mit dem ECOG-PS möglich (Tab. 10) [212].

Je nach teilnehmendem Zentrum wird eine Einschätzung nach ECOG-PS oder Karnofsky-Index vorgenommen, sodass diese entsprechend umgerechnet wurden. In der Auswertung wurde für die bessere Vergleichbarkeit der ECOG-PS verwendet.

Tabelle 10: Karnofsky-Index sowie Äquivalente dazu nach dem ECOG-Performance-Status

Karnofsky-Index	ECOG-PS	Beschreibung
100 %	0	Normal, keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90 %		Fähig zu normaler Aktivität, geringe Krankheitssymptomatik.
80 %	1	Normale Aktivität mit Anstrengung. Symptomatische Erkrankung.
70 %		Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60 %	2	Etwas Hilfestellung nötig, aber in den meisten Bereichen selbstständig.
50 %		Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40 %	3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30 %		Schwerbehindert. Hospitalisation indiziert, keine direkte Lebensgefahr.
20 %	4	Hospitalisation und Intensivmaßnahmen notwendig. Schwerkrank.
10 %		Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0 %	5	Tod.

3.9. Datenerhebung

Die Studie wurde initiiert, nachdem das Ethikvotum der federführenden Ethikkommission (LMU München) vorlag. Die zentrale Datenbank ist am Rotkreuzklinikum München angesiedelt.

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe von pseudonymisierten Case Report Forms (CRFs). Bearbeitete CRF in Papierform wurden per Fax oder per Email an das Datenmanagement geschickt und anschließend in eine zentrale Datenbank eingepflegt. Hierbei erfolgte eine weitere Pseudonymisierung, indem jedem Studienteilnehmer eine zufällige Zahl zwischen 0001 und 1000 zugeordnet wurde.

3.10. Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Kontinuierliche Daten wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert, z.B. Bestimmung von Medianen oder Mittelwerten mit Standardabweichung. Kategorische Daten wurden anhand von Prozentzahlen zusammengefasst und bei relevanten Häufigkeiten/Prozentzahlen 95 %-ige Konfidenzintervalle angegeben.

Für univariate Analysen kategorischer Variablen kamen Standardtestverfahren wie der Fischer- oder Chi-Quadrat-Test, für den Vergleich von kategorischen mit kontinuierlichen Variablen der Wilcoxon-Test oder T-Test zum Einsatz.

Primäre Ziele der Studie waren die Bestimmung des progressionsfreien Überlebens (PFS), des keimzelltumorfreen Überlebens (DFS) und das Gesamtüberleben (OS). Zu den sekundären Zielen zählten die Evaluierung der Patienten-Charakteristika in Bezug auf die HIV-Infektion und den KZT, die verabreichte Therapie, die Bestimmung von Remissions- und Rezidivraten sowie die Darstellung der Todesursachen.

Das PFS und OS wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzung dargestellt, die einzelnen Untergruppen wurden durch den Log-rank-test verglichen. Als PFS wurde die Zeit vom Therapiebeginn bis zum ersten Progress, Rezidiv oder dem Todeszeitpunkt, als DFS die Zeit vom Therapiebeginn bis zum KZT-assoziierten Todeszeitpunkt festgelegt. Das OS wurde von Therapiebeginn bis zum letzten Follow up bzw. Todeszeitpunkt gemessen. Sofern sich in Bezug auf das PFS, DFS und OS in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied zeigte mit einer ausreichenden Zahl an Ereignissen, sollte für die multivariate Analyse das Cox proportionale Hazard Modell eingesetzt werden. Eine statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ angenommen.

Multivariable Assoziationen sollten mittels logistischer Regression analysiert werden. Aufgrund der zu geringen Anzahl an Ereignissen konnte eine Cox-Analyse zur Untersuchung des Einflusses covariabler Faktoren nicht angewandt werden.

Überlebenskurven wurden nach der Methode von Kaplan-Meier kalkuliert.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

4.1.1. Größe und Nachbeobachtungszeit

In die Studie wurden Patienten aus 23 Zentren 6 europäischer Länder (Dänemark, Deutschland, Italien, Portugal, Spanien, Vereintes Königreich Großbritannien) einbezogen. Die Zentren stammen aus den Fachbereichen Infektiologie, Onkologie und Urologie (vgl. Tab. 11).

Tabelle 11: Liste der teilnehmenden Studien-Zentren mit zugehörigem Zentrumschlüssel

ZS	Studien-Zentrum
01	Dr. Hoffmann, Infektiologische Praxis, Stuttgart (n=1)
02	Dr. Anja Meurer, Zentrum für Innere Medizin und Infektiologie, München (n=1)
03	Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Bonn, Bonn (n=2)
04	Prof. Dr. Christian Hoffmann, Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg Stadtmitte, Hamburg (n=9)
05	Prof. Dr. Dieckmann, Klinik für Urologie und Uroonkologie, Albertinen Krankenhaus, Hamburg (n=3)
06	Prof. Dr. Marcus Hentrich, Abteilung für Innere Medizin III, Rotkreuzklinikum, München (n=4)
07	Dr. Anette Dieing, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Vivantes Klinikum am Urban, Berlin (n=7)
08	Dr. Ivanka Krznaric, Zentrum für Infektiologie, Prenzlauer Berg, Berlin (n=3)
09	Dr. Pablo Maroto Rey, Department of Oncology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spanien (n=3)
10	Dr. Margarida Brito, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lissabon, Portugal (n=2)
11	Dr. Ramona Pauli, Isarpraxis, München (n=1)
12	Dr. Albrecht Stöhr, Institut für interdisziplinäre Medizin, Hamburg (n=4)
13	Prof. Kirsten Gedske Daugaard, Department of Oncology, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dänemark (n=10)
14	Department of Medical Oncology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italien (n=3)
15	Dr. Klaus Tischbirek, Medizinische Klinik I, Asklepios Paulinen Klinik, Wiesbaden (n=1)
16	Prof. Dr. David Pfister, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Köln, Köln (n=1)
17	Dr. Heiner Busch, Centrum für interdisziplinäre Medizin, Münster (n=1)
18	Prof. Mark Bower, National Centre for HIV Malignancy, Chelsea & Westminster Hospital, London, GB (n=15)
19	PD Dr. Werner Heinz, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg (n=1)
20	PD Dr. Julia Heinzelbecker, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar (n=3)
21	Dr. Massimiliano Berretta, Department of Medical Oncology, National Cancer Institute, Aviano, Italien (n=6)
22	PD Dr. Markus Bickel, Infektiologikum, Frankfurt am Main (n=7)
23	Dr. Burkhard Otremba, Onkologische Praxis, Oldenburg (n=1)

ZS: Zentrumschlüssel

Insgesamt sind 91 Patienten für die Studie gemeldet worden. Von diesen mussten zwei aufgrund der folgenden nicht erfüllten Einschlusskriterien ausgeschlossen werden: HIV-Diagnose > 2 Monate nach Diagnose des KZT (N = 1), sowie unklares Datum der HIV Erstdiagnose (N = 1).

Von den 89 eingeschlossenen Teilnehmern hatten drei Patienten zwei KZT des Hodens: zwei Patienten einen synchronen bilateralen und ein Patient einen metachronen bilateralen KZT. Daher lagen bei 89 Patienten insgesamt 92 KZT vor. Diese werden in den folgenden Auswertungen je nach Fragestellung differenziert betrachtet.

Initial war ein Einschluss von 50 – 70 Patienten geplant. Aufgrund des hohen internationalen Interesses an der Studie wurde der Zeitraum der Datenerhebung verlängert und die Teilnehmerzahl erhöht. Die Datenerhebung erfolgte von März 2015 bis einschließlich Dezember 2018.

4.1.2. Patientencharakteristik bei Erstdiagnose des Keimzelltumors

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KZT lag das mediane Patientenalter bei 36 Jahren (Range 22 – 52 Jahre). Bei Patienten mit der Histologie eines reinen Seminoms lag das mediane Alter bei 37 Jahren (Range 25 – 52 Jahre) und bei Nicht-Seminomen im Median bei 36 Jahren (Range 22 – 52 Jahre).

Die Erstdiagnose einer HIV-Infektion erfolgte zwischen den Jahren 1984 und 2018. Hierbei lag das Alter der Teilnehmer bei Erstdiagnose von HIV im Median bei 30 Jahren (Range 9 – 50 Jahre).

Zwischen Erstdiagnose HIV und Erstdiagnose des KZT fand sich im Median ein Abstand von fünf Jahren (Range 0 – 29 Jahre). Eine Zeitdifferenz von 0 traf auf Patienten zu, deren HIV Diagnose simultan zur Diagnose des KZT erfolgte. Dies war bei insgesamt 13 Patienten (15 %) der Fall. Betrachtet man den zeitlichen Abstand zwischen Erstdiagnose HIV und Erstdiagnose KZT ohne Einbezug der simultanen Diagnosen, lag der mediane Abstand zwischen Erstdiagnose HIV und Erstdiagnose KZT bei sieben Jahren (Range 3 Monate – 29 Jahre).

4.1.3. Charakteristik des Keimzelltumors

4.1.3.1. Lokalisation des Primärtumors

Von den 92 KZT waren 82 KZT (89 %) primär gonadal lokalisiert. Aufgrund von metachronem sowie synchronem bilateralen KZT verteilten sich die 82 primär gonadalen KZT auf nur 79 Patienten. Dabei hatte von den 79 Patienten ein Patient (1 %) einen metachronen bilateralen und zwei Patienten (3 %) einen synchronen bilateralen KZT.

Die Lokalisation der KZT war mit 37 im linken (47 %) und 38 im rechten Hoden (48 %) gleich verteilt. Bei einem Teilnehmer (1 %) ließ sich bei primär gonadalem Befall die Seite retrospektiv nicht eruieren.

Sieben KZT (8 %) waren primär retroperitoneal und drei KZT (3 %) primär mediastinal lokalisiert. Bei einem der drei Patienten mit primär mediastinalem Keimzelltumor (PMKZT) fand sich ein zusätzlicher retroperitonealer Tumorbefall.

Tabelle 12: Primärlokalisierung des KZT

Primär-Lokalisation	N	%
Gonadal	82	89
<i>Rechtsseitig</i>	38	48
<i>Linksseitig</i>	37	47
<i>Bilateral synchron</i>	2	3
<i>Bilateral metachron</i>	1	1
<i>Unklar</i>	1	1
Mediastinal	3	3
Retroperitoneal	7	8

4.1.3.2. TNM-Stadium der primär gonadalen Keimzelltumore

Bei der Darstellung des TNM-Stadiums werden im Folgenden die bilateralen synchronen KZT nur einfach berücksichtigt, sodass die Anzahl der Patienten mit primär gonadalem bei dieser Betrachtung 80 beträgt.

Das T-Stadium der primär gonadalen KZT war für 67 Patienten (84 %) bekannt. Von diesen wiesen 31 Patienten (46 %) ein Stadium pT1, 32 (48 %) ein Stadium pT2 und 4 (6 %) ein pT3-Stadium auf (Tab. 13).

Bei 13 Teilnehmern war das T-Stadium nicht bekannt bzw. ließ sich retrospektiv nicht eruieren. Da jedoch bei allen Patienten ein UICC-Stadium vorlag, stellte dies keine Einschränkung im Hinblick auf die statistische Auswertung dar.

Tabelle 13: Verteilungsmuster der bekannten T-Stadien bei primär gonadalem KZT

Gesamt	T1		T2		T3	
	N	%	N	%	N	%
67	31	46	32	48	4	6

Der retroperitoneale Lymphknotenstatus war bei 77 Patienten (96 %) mit primär gonadalem KZT bekannt. Die Verteilung der jeweiligen N-Stadien ist in Tab. 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Verteilungsmuster der bekannten N-Stadien bei primär gonadalem KZT

Gesamt	N0		N1		N2		N3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
77	44	57	10	13	15	20	8	10

Angaben zur Fernmetastasierung lagen für alle Patienten mit primär gonadalem KZT vor (Tab. 15). Hierbei wurde bei 72 Patienten (90 %) keine Metastasierung gefunden.

Nicht-regionale Lymphknoten- oder Lungenmetastasen (Stadium M1a) fanden sich bei acht Patienten (10 %). Hierbei waren bei sieben der acht Studienteilnehmer auch Metastasen pulmonal zu finden.

Ein Stadium M1b lag bei keinem Studienteilnehmer mit primär gonadalem KZT vor.

Tabelle 15: Verteilungsmuster der bekannten M-Stadien bei primär gonadalem KZT

Gesamt	M0		M1		M1a		M1b	
	N	%	N	%	N	%	N	%
80	70	90	0	-	8	10	0	-

Die Serumentumormarker waren für 67 der Studienteilnehmer (84 %) bekannt. 35 Patienten (52 %) wiesen normwertige und 32 (48 %) erhöhte Marker auf. Die jeweiligen S-Stadien sind in Tab. 16 zusammengestellt.

Tabelle 16: Verteilungsmuster der bekannten S-Stadien bei primär gonadalem KZT

Gesamt	S0		S1		S2		S3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
67	35	52	24	36	7	10	1	2

4.1.3.3. Tumorausbreitung primär retroperitonealer und primär mediastinaler Keimzelltumore

Bei sieben der Teilnehmer (8 %) lag ein primär retroperitonealer KZT vor. Dabei fand sich histologisch in sechs Fällen (86 %) ein Seminom und in einem Fall (14 %) ein Nicht-Seminom (Mischtumor mit Anteilen von Seminom und Chorionkarzinom).

Von den primär retroperitonealen KZT wies einer eine weit fortgeschrittene, d.h. ossäre, pulmonale, hepatische und cerebrale Metastasierung auf. Bei den übrigen Patienten war der KZT auf das Retroperitoneum begrenzt. Die Serum-Tumormarker waren bei sechs der sieben Patienten bekannt und können wie folgt klassifiziert werden: S1 (N = 2), S2 (N = 3) und S3 (N=1).

Von den drei Patienten (3 %) mit PMKZT ließen sich histologisch zwei als Seminome und einer als Nicht-Seminom (reines Teratom) klassifizieren. Alle wiesen ein unterschiedliches Tumor-Verteilungsmuster auf, das der Tab. 17 zu entnehmen ist.

Tabelle 17: TNM-Stadium der primär mediastinalen KZT

Patient	N	M	Lokalisation der Metastase	S
1	2	1a	Lunge	3
2	X	1b	Perikard	X
3	2	1a	Cervikale Lymphknoten	2

4.1.3.4. Histologie

Die histologische Klassifizierung lag für alle Patienten vor. Da bei zwei Patienten ein synchroner bilateraler Befall vorlag, werden diese gesondert und zunächst die 87 Teilnehmer mit unilateralem bzw. extragonadalem KZT betrachtet. Die KZT des Patienten mit metachronem bilateralen KZT werden beide betrachtet, sodass sich im Folgenden 88 KZT bei 87 Teilnehmern ergeben.

Ein Seminom lag bei 61 der KZT (69 %), ein Nicht-Seminom bei 27 der KZT (31 %) vor (Tab. 18). Unter den Nicht-Seminomen dominierten Kombinations- bzw. Mischtumoren (N = 14, 52 %). Für vier KZT (15 %) lag die weitere histologische Differenzierung des Nicht-Seminoms nicht vor.

Tabelle 18: Histologie aller KZT (ohne synchron,bilateralen Befall)

Histologie	N	%
Seminom	61	69,3
Nicht-Seminom	27	30,7
<i>Embryonales Karzinom</i>	5	18,5
<i>Teratom</i>	4	14,8
<i>Mischtumor</i>	14	51,9
<i>Unbekannt</i>	4	14,8
	88	

Die beiden Patienten mit synchronem bilateralen KZT wiesen folgende Histologie auf:

- Linksseitiges Seminom bei rechtsseitigem Nicht-Seminom mit Anteilen eines Seminoms, Dottersacktumors und Embryonalkarzinoms (T2 N2 M0 S1 Vx L1, UICC-Stadium 2B, IGCCCG-Prognosegruppe gut)
- Beidseitiges Seminom (T2 N2 M0 S0 V1 Lx, UICC-Stadium 2B, IGCCCG-Prognosegruppe gut)

Der Patient mit dem metachromen unilateralen KZT hatte initial ein rechtsseitiges Seminom (T2 N1 M0 S0 V1 L0, UICC-Stadium 2A, IGCCCG-Prognosegruppe gut) mit nachfolgendem Nicht-Seminom (reines embryonales Karzinom) (Tx N1 M1a Sx Vx Lx, UICC-Stadium 3, IGCCCG-Prognosegruppe gut).

Bei den primär gonadalen KZT (ohne synchronen bilateralen KZT) fanden sich 53 Seminome (68 %) und 25 Nicht-Seminome (32 %).

Bei den primär retroperitonealen KZT wurden histologisch sechs als Seminome klassifiziert (86 %). Ähnlich verhielt es sich bei den PMKZT, wo zwei histologisch Seminome waren (67 %). Die PMKZT wurden wie folgt eingeteilt:

- Nicht-Seminom (reines Teratom), N2 M1a S3, IGCCCG-Prognosegruppe ungünstig
- Seminom, Nx M1b Sx, IGCCCG-Prognosegruppe intermediär
- Seminom, N2 M1a S2, IGCCCG-Prognosegruppe gut

Tabelle 19: Histologie nach Lokalisation des KZT (ohne synchronen bilateralen KZT)

Lokalisation	N	Seminom		Nicht-Seminom	
		N	%	N	%
Primär gonadal	78	53	67,9	25	32,1
Primär retroperitoneal	7	6	85,7	1	14,3
Primär mediastinal	3	2	66,7	1	33,3

4.1.3.5. UICC-Stadium

Das UICC-Stadium lag für alle Patienten mit einem gonadalen KZT vor. Im Folgenden werden die beiden Studienteilnehmer mit einem synchronen bilateralen KZT einfach betrachtet, da bei synchroner Diagnose nur ein UICC-Stadium bestimmt wird. Entsprechend werden vom Patienten mit dem metachronen bilateralen KZT beide Tumore in die Auswertung eingeschlossen.

In der Betrachtung ungeachtet der Histologie wurden 44 in das Stadium I eingeordnet (55 %) (Tab. 20). Bei der differenzierten Darstellung nach der Histologie des KZT war der Anteil des Stadium I bei den Patienten mit einem Seminomen mit 32 noch höher (59 %). Dahingegen fand sich unter den Studienteilnehmern mit einem Nicht-Seminomen ein höherer Anteil fortgeschrittenen Erkrankungen im Stadium III (N = 7, 27 %).

Tabelle 20: Verteilung der UICC-Stadien (I - III nach Histologie)

UICC	Insgesamt		Seminom		Nicht-Seminom	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
I	44	(55,0)	32	(59,3)	12	(46,2)
II	25	(31,3)	18	(33,3)	7	(26,9)
III	11	(13,7)	4	(7,4)	7	(26,9)
Summe	80		54		26	

Eine differenzierte Aufstellung des UICC-Stadiums für alle gonadalen KZT sowie unter differenzierter Betrachtung der Histologie ist der Tab. 21 zu entnehmen.

Tabelle 21: Differenziertes UICC-Stadium (insgesamt und nach Histologie)

UICC	Insgesamt N (%)	Seminom N (%)	Nicht-Seminom N (%)
I	21 (26,3)	13 (24,1)	8 (30,8)
IA	15 (18,8)	11 (20,4)	4 (15,4)
IB	8 (10,0)	8 (14,8)	0 -
II	0 -	0 -	0 -
IIA	9 (11,3)	5 (9,3)	4 (15,4)
IIB	12 (15,0)	9 (1,7)	3 (11,5)
IIC	4 (5,0)	4 (7,4)	0 -
III	1 (1,3)	0 -	1 (3,8)
IIIA	2 (2,5)	2 (3,7)	0 -
IIIB	7 (8,8)	2 (3,7)	5 (19,2)
IIIC	1 (1,3)	0 -	1 (3,8)
Summe	80	54	26

4.1.3.6. IGCCCG-Prognosegruppe

Die Zuordnung zu einer IGCCCG-Prognosegruppe erfolgte für alle Patienten mit einem KZT, der nicht UICC-Stadium I war. Entsprechend dem UICC-Stadium wurden die Patienten mit dem synchronen KZT einfach und der Patient mit dem metachronen KZT zu zwei Zeitpunkten betrachtet, sodass sich hier 90 KZT bei 89 Patienten ergaben.

44 KZT wurden als UICC-Stadium I klassifiziert. Entsprechend erfolgte die Einteilung in eine IGCCCG-Prognosegruppe für 46 KZT (bei 45 Patienten).

Hierbei war die gute Prognosegruppe mit 36 Nennungen am häufigsten (78 %). Es wurden 28 der fortgeschrittenen Semine (93 %) und nur acht der fortgeschrittenen Nicht-Semine in diese Gruppe eingeteilt (50 %). In beiden Gruppen kamen die schlechteren Prognosegruppen relativ selten vor. So befanden sich sechs der Nicht-Seminomen in der intermediären (38 %) und nur zwei in der ungünstigen Prognosegruppe (13 %).

Tabelle 22: IGCCCG-Prognosegruppen des primären KZT

IGCCCG	Insgesamt N (%)	Seminom N (%)	Nicht-Seminom N (%)
Gut	36 (78,3)	28 (93,3)	8 (50,0)
Intermediär	8 (17,4)	2 (6,7)	6 (37,5)
Ungünstig	2 (4,3)	- -	2 (12,5)

Bei den drei PMKZT fiel das Nicht-Seminom in die *ungünstige* Prognosegruppe. Die histologische Zuordnung der beiden Seminome erfolgte mit je einem PMKZT in die gute und einem in die intermediäre Prognosegruppe.

Von den primär retroperitonealen KZT (N = 7) ließen sich sechs histologisch als Seminom klassifizieren. Der nicht-seminomatöse war ein Misch tumor mit Anteilen eines Chorionkarzinoms sowie Seminoms. Von den primär retroperitonealen KZT wurden fünf als gute (71 %) und zwei als intermediäre (29 %) IGCCCG-Prognosegruppe klassifiziert.

Tabelle 23: Metastasierte und extragonadale KZT mit IGCCCG-Prognosegruppen

UICC	Seminom		Nicht-Seminom		
	gut	intermediär	gut	intermediär	ungünstig
II					
IIA	5		4		
IIB	8		3		
IIC	4				
III			1		
IIIA	2				
IIIB	3			5	
IIIC					1
PMKZT	1	1			1
Primär retroperitonealer KZT	5	1		1	

PMKZT: primär mediastinaler Keimzelltumor; KZT: Keimzelltumor

4.1.4. HIV-Status

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KZT war die HIV-Infektion im Median seit fünf Jahren bekannt (Range 0 – 29 Jahre).

Die klinische CDC Kategorie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der HIV-Infektion war für 72 Patienten (80 %) dokumentiert. Hierbei befanden sich 45 Teilnehmer in der Kategorie A (63 %) und 15 in der Kategorie B (21 %) (Tab. 24). Lediglich 12 Patienten (17 %) wurden initial der Kategorie C zugeordnet und hatten somit eine AIDS-definierende Erkrankung.

Tabelle 24: CDC-Stadien bei Erstdiagnose HIV

CDC-Kategorie												
	A				B				C			
	1	2	3	x	1	2	3	x	1	2	3	x
N	16	11	18	-	-	12	2	1	3	3	5	1
Summe	45				15				12			
%	62,5				20,8				16,7			

Die CD4-Zahl lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose HIV im Median bei 237 Zellen/ μ l (Range 3 – 1170 Zellen/ μ l). In der Betrachtung der CD4-Zahl in Bezug auf das klinische CDC-Stadium A/B gegenüber dem Stadium C ergab sich ein Unterschied von median 224 Zellen/ μ l (Range 48 – 1170) gegenüber median 50 Zellen/ μ l (3 – 794). Entsprechend befanden sich bei den Patienten mit einer initialen AIDS-definierenden Erkrankung (CDC-Kategorie C) 45 % im laborchemischen CDC-Stadium 3, wohingegen es bei den Teilnehmern mit der CDC-Kategorie A/B nur 36 % waren.

Für 60 Patienten, deren HIV-Diagnose nicht simultan zur Diagnose des KZT gestellt wurde, lag die CDC-Klassifikation für beide Zeitpunkte vor. Hierbei kam es in einem Fall unter cART zu einer Verschlechterung der CDC-Kategorie von A auf B. In drei Fällen kam es zu einem Abfall der CD4-Zahl mit Verschlechterung der laborchemischen CDC-Kategorie von 1 auf 2 (N = 2) bzw. 2 auf 3 (N = 1); von diesen befanden sich zwei Patienten unter cART.

Hinsichtlich des Verlaufs der CD4-Zahl zwischen Erstdiagnose HIV und Erstdiagnose KZT bei nicht simultaner Diagnose lagen Daten für 43 Patienten vor. Bei zehn dieser Patienten (23 %) kam es dabei zwischen Erstdiagnose HIV und Erstdiagnose KZT zu einem Abfall der CD4-Zahl, obgleich sechs von diesen (60 %) eine cART erhielten. Bei 33 Teilnehmern (77 %) kam es zu einem Anstieg der CD4-Zahl, wobei sich von diesen 30 (91 %) unter cART befanden.

Bei Erstdiagnose des KZT lag das CDC-Stadium für 69 Patienten vor (Tab. 25). Hierbei befanden sich 43 Patienten in der klinischen Kategorie A (62 %), 13 in B (19 %) und ebenfalls 13 der Teilnehmer in der Kategorie C (19 %). Ein AIDS-Stadium (A3, B3, C1 – 3) lag bei 32 der Patienten (44 %) vor.

Die CD4-Zahl bei Erstdiagnose des KZT lag im Median bei 420 Zellen/ μ l (Range 3 – 1503 Zellen/ μ l).

Zur Anzahl der HI-Viruslast waren Daten für 67 Patienten vorhanden. Bei 38 der Patienten (57 %) lag diese unterhalb der Nachweisgrenze. Daher war hier der Median unterhalb der Nachweisgrenze. Bei allen Patienten mit nachweisbarer HIV-RNA (N = 29) lag der Median bei 162 Kopien/ml.

Tabelle 25: CDC- Stadien bei Erstdiagnose des KZT

CDC-Kategorie												
	A				B				C			
	1	2	3	x	1	2	3	x	1	2	3	x
N	13	14	16	-	-	11	2	-	3	4	5	1
Summe (%)	43 (62,4)				13 (18,8)				13 (18,8)			

Bei Patienten mit einem niedrigen HIV-Stadium (A1 – 2, B1 – 2) waren niedrige UICC-Stadien häufiger vertreten. Gleiches galt für Patienten im Stadium AIDS (A3, B3, C1 – 3). Bei keiner der beiden Gruppen traten fortgeschrittene UICC-Stadien gehäuft auf. Insgesamt glich die Verteilung der des Gesamtkollektiv.

Tabelle 26: HIV-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KZT

HIV-Stadium	UICC-Stadium					
	I – IB		II – IIB		IIC – III	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
A1 – 2, B1 – 2	20	(29)	9	(13)	7	(10)
A3, B3, C1 - 3	24	(35)	4	(6)	5	(7)

Antiretrovirale Therapie

Bei Patienten mit einer Erstdiagnose HIV mindestens zwei Monate vor der Erstdiagnose des KZT lagen Daten zur ART von 80 Patienten vor. Es wurde bei 65 Teilnehmern (81 %) mit Erstdiagnose HIV eine cART begonnen.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KZT befanden sich 66 Patienten (83 %) unter cART. Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KZT unter cART waren, lag die CD4-Zahl im Median bei 415 Zellen/ μ l (Range 3 – 1503) verglichen mit 448 Zellen/ μ l (Range 104 – 822) bei den Patienten ohne cART.

Obgleich ein CDC-Stadium C vorlag oder die CD4-Zahl unter 200 Zellen/ μ l lag, wurde bei drei Patienten keine cART begonnen. Die Gründe hierfür wurden mit „Incompliance“ oder „Ablehnung durch Patient“ angegeben.

4.1.5. ECOG-Performance-Status

Es lagen für 82 % der Teilnehmer (N = 74) Angaben zum ECOG-PS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KZT vor. 50 Patienten (68 %) wiesen einen ECOG-PS von 0 auf, 22 (30 %) einen ECOG-PS von 1 und jeweils ein Patient einen ECOG-PS von 2 bzw. 3.

4.2. Therapie des Keimzelltumors

4.2.1. Therapie primär gonadaler Keimzelltumore

4.2.1.1. *Seminome im UICC-Stadium I*

Alle Patienten mit primär gonadalem Seminom (N = 32) erhielten eine primäre AT.

Danach teilte sich die weitere Therapie wie folgt auf:

- Aktive Surveillance erfolgte bei 15 Teilnehmern (47 %)
- Chemotherapie mit einem Zyklus Carboplatin erhielten sechs Patienten (19 %), ohne dass relevante Nebenwirkungen auftraten, eine Dosisreduktion oder Therapiemodifikation notwendig wurde.
- Radiotherapie der paraaortalen Lymphknoten wurde bei elf Teilnehmern durchgeführt (34 %). Die Gesamtdosis lag im Median bei 20 GY (Range 20 – 27).

4.2.1.2. *Nicht-Seminome im UICC-Stadium I*

Von den zwölf Patienten mit einem Nicht-Seminom im UICC-Stadium I erhielten alle eine primäre AT. Die weitere Therapie erfolgte wie folgt:

- AS ohne weitere Therapie erfolgte bei sieben Patienten (58 %).
- Eine Chemotherapie mit PEB erhielten fünf Patienten (42 %). Hiervon erhielten vier Patienten zwei Zyklen und ein Patient ein Zyklus. Bei letzterem wurde aufgrund einer Pneumonie (CTC 3) sowie bei einer Verschlechterung der Polyneuropathie mit Parästhesien (CTC 3) auf einen 2. Zyklus verzichtet. Von den Patienten mit zwei Zyklen Chemotherapie entwickelte ein Patient eine Leukopenie (CTC 4) mit neutropenem Fieber (CTC 4) im 2. Zyklus sowie einer Leukopenie (CTC 4) im 2. Zyklus, sodass die Gabe um eine Woche verzögert wurde. Bei einem Patienten mit zwei Zyklen PEB trat eine leichte Anämie (CTC 1) und eine mittelgradige Leukopenie (CTC 2) auf. Hier wurde eine Therapiemodifikation nicht notwendig.
- Eine sekundäre Lymphadenektomie ist in keinem Fall erfolgt.

4.2.1.3. *Metastasierte Stadien*

Seminome im UICC-Stadium IIA/B

Unter den 15 Patienten mit einem Seminom im Stadium IIA/B befanden sich auch die beiden Patienten mit synchronem bilateralem KZT. Der Patient mit dem bilateralen Seminom wird im Folgenden mit aufgeführt. Der Studienteilnehmer mit unterschiedlicher Histologie der KZT (linksseitig Seminom und rechtsseitig Nicht-Seminom) wird bei den Nicht-Seminomen im Stadium IIA/B betrachtet. Zusätzlich wird dieser noch einmal gesondert unter 5.2.3. betrachtet.

Von den 14 der Patienten mit einem Seminom im Stadium IIA/B (18 %) erhielten zunächst alle Patienten primär eine AT. Die weitere Therapie gestaltete sich wie folgt:

- 8 Patienten bekamen primär eine Chemotherapie mit PEB. Hiervon konnten bei 6 Patienten alle drei Zyklen durchgeführt werden. Bei einem Patienten wurde die Therapie im 2. Zyklus aufgrund Escherichia coli Sepsis (CTC 3) vorzeitig beendet und bei bis dahin gutem Ansprechen nicht fortgeführt. In einem weiteren Fall erfolgte ein Abbruch im 1. Zyklus bei einer Neutropenie mit Sepsis. Ergänzend wurde dann eine Bestrahlung der paraaortalen und iliakalen Lymphknoten durchgeführt (Gesamtdosis 36 Gy)
- 6 Patienten wurden nach der Operation paraaortal sowie iliakal bestrahlt. Die Einzeldosis betrug 2 Gy bei einer medianen Gesamtdosis im Stadium IIA von 30 Gy (Range 20 - 30) und im Stadium IIB 36 Gy (Range 36 - 38).

Nicht-Seminome im UICC-Stadium IIA/B

In der Gruppe der Nicht-Seminome im UICC-Stadium IIA/B befanden sich 7 Studienteilnehmer (9 %). Nach AT wurde die Therapie wie folgt fortgeführt:

- 5 Patienten erhielten ausschließlich eine Chemotherapie. Hierbei in vier Fällen mit drei Zyklen PEB und in einem Fall vier Zyklen PEI. Unter PEB erfolgte bei einem Patienten eine Dosisreduktion wegen einer Leukopenie (CTC 4) mit Infektion (CTC 2). In einem weiteren Fall wurde die PEB-Gabe aufgrund einer Leukopenie (CTC 2) verzögert.
- 1 Patient im Stadium IIA erhielt lediglich eine sekundäre Lymphadenektomie
- 1 Patient zeigte nach Chemotherapie mit drei Zyklen PEB noch einen Residualtumor. Dieser wurde sekundär dann rezidiert.

UICC-Stadium IIC/III

Insgesamt wurden 15 Studienteilnehmer dem UICC-Stadium IIC/III zugeordnet (19 %). Hier- von befanden sich 9 in der guten Prognosegruppe. Diese differenzierten sich in 8 Seminome (4 x Stadium IIC, 2 x Stadium IIIA, 2 x Stadium IIIB) und ein Nicht-Seminom (Stadium III).

Die Therapie erfolgte wie dargestellt:

- 6 Patienten (6 x Seminom; 3 x IIC, 2 x IIIA, 1 x IIIB) erhielten eine primäre AT gefolgt von drei Zyklen PEB. In einem Fall wurde aufgrund eines neutropenen Fiebers (CTC 3) eine Dosisreduktion im 2. und 3. Zyklus vorgenommen.
- 1 Patient (Seminom; IIC) erhielt nach primärer AT eine Chemotherapie mit vier Zyklen PEB.
- 1 Patient mit einem Nicht-Seminom (Histologie: Embryonales Karzinom) im Stadium III mit primären Lungenmetastasen wurde nach primärer AT sowie retroperitonealer Lymphadenektomie mit vier Zyklen TIP behandelt. Es folgte nach Abschluss der Che- motherapie eine sekundäre Tumorentfernung retroperitoneal. Histologisch fand sich hier Nekrose. Da es sich hierbei um den Teilnehmer mit metachronem bilateralen Tumor handelt, wird dieser Fall noch einmal gesondert unter 5.2.3. diskutiert.
- 1 Patient mit Seminom im Stadium IIIB wurde erhielt primär eine Chemotherapie mit drei Zyklen PEB gefolgt von einer AT sowie Tumorresektion am Ureter. Im Resektat fand sich eine Nekrose.

Von den 5 Patienten in der intermediären IGCCCG-Prognosegruppe waren histologisch alle den Nicht-Seminomen zuzuordnen und hatte alle ein UICC-Stadium IIIB. Die Therapie wird im Folgenden dargestellt:

- 2 Patienten erhielten primär eine AT gefolgt von vier Zyklen PEB.
- 2 Patienten erhielten primär eine AT gefolgt von vier Zyklen PEB und anschließend eine sekundäre OP mit Tumorresektion retroperitoneal bzw. pulmonal. In der Histo- logie des pulmonalen Resektates fanden sich neben Nekrose auch Anteile eines Teratoms.
- 1 Patient wurde zunächst mit vier Zyklen PEB behandelt und erhielt sekundär eine AT sowie eine retroperitoneale Lymphadenektomie.

Lediglich ein Patient mit Nicht-Seminom im Stadium IIIC fiel in die ungünstige IGCCCG-Prognosegruppe. Dieser wurde zunächst mit einer primären AT behandelt. Es folgte eine

Chemotherapie mit initial vier Zyklen PEB und vier Zyklen Carboplatin. Aufgrund eines Nierenversagen sowie einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes wurde eine Dosisreduktion im 2. Zyklus mit Carboplatin notwendig. Nach der Chemotherapie wurde noch eine sekundäre retroperitoneale Tumorresektion durchgeführt. Histologisch waren die Absetzungsränder nicht tumorfrei (R1-Resektion) und es fand sich vitaler KZT.

4.2.2. Therapie primär extragonadaler Keimzelltumore

4.2.2.1. Therapie primär mediastinaler Keimzelltumore

Ein PMKZT lag bei drei Studienteilnehmern vor (4 %). Histologisch zeigte sich einem Fall ein Nicht-Seminom mit ausschließlich tertomatösen Anteilen. In den beiden anderen Fällen lagen Seminome vor. Entsprechend stellte sich die Therapie wie folgt dar:

- Der Patient mit dem mediastinalen Nicht-Seminom (reines Teratom) und pulmonalen Metastasen erhielt zunächst eine Chemotherapie mit POMB/ACE (*Cisplatin, Vincristin, Methotrexat, Bleomycin, Acitomyacin, Cyclophosphamid, Etoposid*). Hierbei war im 2. Zyklus eine verzögerte Gabe aufgrund einer Panzytopenie (CTC 3) mit neutropenem Fieber (CTC 3) notwendig. Im 3. Zyklus wurde dann aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein Therapieabbruch notwendig. Therapieergebnis nach Chemotherapie war stabile Tumorerkrankung (SD). Zwei Monate nach der Chemotherapie erfolgte eine Tumorresektion pulmonal und mediastinal. Das Therapieergebnis insgesamt war eine SD. Der Patient ist zwei Monate nach Therapieende am Tumorprogress verstorben.
- Beide Patienten mit seminomatösem PMKZT erhielten vier Zyklen PEB. Als Besonderheit ist zu erwähnen, dass ein Patient primär eine perikardiale Metastasierung aufwies. Bei diesem wurde aufgrund einer neu aufgetretenen Lungenfibrose Bleomycin nach dem 1. Zyklus beendet. Bei dem anderen Patienten wurde eine Dosisreduktion im 3. und 4. Zyklus sowie eine verzögerte Gabe im 4. Zyklus notwendig. Ursächlich dafür waren eine Cholangitis mit der Notwendigkeit einer Cholezystektomie sowie eine Leukopenie (CTC 2). Der Patient entschied sich dann gegen Fortführen der Therapie im 4. Zyklus.

4.2.2.2. Therapie primär retroperitonealer KZT

Unter den Studienteilnehmern hatten 7 einen primär retroperitonealen KZT (9 %). Alle Patienten erhielten primär eine Chemotherapie mit folgenden Unterschieden:

- Der Patient mit dem Nicht-Seminom und intermediärer Prognosegruppe erhielt zunächst vier Zyklen PEB. Im Anschluss folgte eine sekundäre retroperitoneale Residualtumorresektion. In der histologischen Aufarbeitung fand sich hier Nekrose.
- 2 Patienten mit einem Seminom, die beide eine gute IGCCCG-Prognosegruppe hatten, wurden mit vier Zyklen PEB behandelt. Es traten bei beiden Patienten zwar Nebenwirkungen (Anämie, Leukopenie, Mukositis) auf, jedoch wurde eine Therapiemodifikation nicht notwendig.
- Demgegenüber erhielten 3 Patienten mit einem Seminom und ebenfalls guter Prognosegruppe eine geplante Therapie mit nur drei Zyklen PEB. In einem Fall musste hierbei die Bleomycin-Gabe aufgrund von Dyspnoe (CTC 1) um drei Tage verschoben werden. Bei den anderen beiden Patienten erfolgte nach der Chemotherapie noch eine sekundäre retroperitoneale Residualtumorresektion. Histologisch lag hier in beiden Fällen eine Nekrose im Resektat vor.
- Ein weiterer Patient mit einem primär retroperitonealem Seminom befand sich aufgrund von primären Metastasen ossär, pulmonal, hepatisch und cerebral in der intermediären Prognosegruppe. Es erfolgte eine Therapie mit vier Zyklen PEB, die vom Patienten trotz Nebenwirkungen in den Zyklen 2 bis 4 (Panzytopenie CTC 2) gut vertragen wurde, sodass die Therapie nicht modifiziert werden musste. Auch hier erfolgte nach Abschluss der Chemotherapie eine Resektion des retroperitonealen Residualtumors.

4.2.3. Therapie metachroner bilateraler und synchron bilateraler primär gonadaler KZT

Eine Besonderheit unter den Studienteilnehmern waren die Patienten mit einem bilateralem primär gonadalen KZT. Deswegen soll deren Therapie im Folgenden gesondert dargestellt werden.

Metachroner bilateraler primär gonadaler KZT

Bei Erstdiagnose des KZT lag ein Seminom des rechten Hodens im UICC Stadium IIA vor. Es erfolgte zunächst eine AT und im Anschluss erhielt der Patient drei Zyklen PEB-Chemotherapie. Therapiemodifikationen waren nicht notwendig. Nach Therapieende befand sich der Patient in Remission.

Drei Jahre nach Therapieende wurde dann ein Nicht-Seminom des rechten Hodens diagnostiziert. Histologisch stellte sich dieser als ein embryonales Karzinom dar. Nach dem Staging erfolgte eine Einteilung in das UICC-Stadium III. Es erfolgte die AT rechtsseitig mit retroperitonealer Lymphadenektomie. Im Anschluss erhielt der Patient vier Zyklen TIP Chemotherapie. Nach Chemotherapie lag eine partielle Remission mit negativen Serumentumormarkern vor (PRm-). Es fand sich retroperitoneal noch ein Residualtumor, der dann sekundär entfernt wurde. Histologisch fand sich hier Nekrose.

Synchroner bilateraler primär gonadaler KZT mit beidseitigem Seminom

Der Patient mit synchron bilateralem Seminom wies ein UICC-Stadium IIB auf mit guter IGCCCG-Prognosegruppe. Entsprechend erfolgte nach bilateraler AT eine Therapie mit drei Zyklen PEB, die vom Patienten gut vertragen wurde. Nach Therapieende befand sich der Patient in kompletter Remission (CR).

Synchroner bilateraler primär gonadaler KZT mit unterschiedlicher Histologie

Der Patient wies initial einen Tumorbefall beider Hoden auf, sodass eine bei beidseitige Abolatio testis erfolgte. In der histologischen Aufarbeitung war linksseitig ausschließlich ein Seminom nachweisbar. Rechtsseitig lag hingegen ein Nicht-Seminom mit Anteilen eines Seminars, Dottersachtumors sowie Embryonalkarzinoms vor. Bei Lymphknotenmetastasen (N2) und erhöhten Serumentumormarkern (S1) wurde der Tumor in das UICC-Stadium IIB mit guter IGCCCG-Prognosegruppe eingeteilt. Nach der AT folgten drei Zyklen PEB Chemotherapie. Hier wurde auf den 15. Tag aufgrund eines neutropenen Fiebers verzichtet. Da der Patient unmittelbar nach Abschluss der Chemotherapie bei einem Verkehrsunfall verstorben ist, blieb das Therapieergebnis unbekannt.

4.2.4. Verlauf der HIV-Erkrankung während der Therapie

Ein gut dokumentierter Verlauf der cART lag für 80 Patienten vor. Bei Erstdiagnose des KZT befanden sich 66 Patienten unter cART (83 %). Zu Beginn der Therapie des KZT war die Zahl dann leicht gestiegen auf 67 Patienten (84 %). Aufgrund von Interaktionen zwischen der cART und der geplanten Chemotherapie erfolgte in 14 Fällen (44 %) eine Umstellung der cART.

Die CD4-Zahl lag vor Therapiebeginn im Median bei 407 Zellen/ μ l (Range 3 – 1503) (Tab. 27). Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienteilnehmern unter cART mit 410 Zellen/ μ l (Range 3 – 1503) und denen ohne cART mit 353 Zellen/ μ l (Range 104 – 822).

Nach Therapie des primären KZT war die mediane CD4-Zahl leicht abgesunken auf 402 Zellen/ μ l (Range 15 – 1100). Hier zeigte sich nun auch ein Unterschied zwischen der CD4-Zahl der Patienten mit cART und denen ohne cART: So lag die mediane CD4-Zahl bei Ersteren bei 423 Zellen/ μ l (Range 15 – 1100) verglichen mit 285 Zellen/ μ l (Range 135 – 630) bei Patienten ohne cART.

Tabelle 27: CD4-Zahl vor und nach Therapie des primären KZT

	Vor Therapie			Nach Therapie		
	Gesamt	mit cART	ohne cART	Gesamt	mit cART	ohne cART
Median	407 Zellen/ μ l	410 Zellen/ μ l	353 Zellen/ μ l	402 Zellen/ μ l	423 Zellen/ μ l	285 Zellen/ μ l
Range	3 - 1503	3 - 1503	104 - 822	15 - 1100	15 - 1100	135 - 630
N	68	55	13	64	52	12

cART: antiretrovirale Kombinationstherapie

Bei den Studienteilnehmern mit lückenlos dokumentiertem Verlauf der CD4-Zahl (N = 58) kam es bei 30 zu einem Abfall (52 %) und bei 28 zu einer Zunahme der CD4-Zahl (48 %) (Tab. 28). Hierbei lag der mediane Abfall bei 164 Zellen/ μ l (Range 1 – 1041) und die mediane Zunahme bei 143 Zellen/ μ l (10 – 430).

Ein deutlicher Unterschied im Verlauf der CD4-Zahl fand sich zwischen den Studienteilnehmern mit cART während der Therapie des primären KZT und denen ohne cART. So kam es bei den Patienten ohne cART in acht Fällen zu einem Abfall der CD4-Zahl (80 %). Dahingegen war es bei den Patienten mit cART nur bei 22 der Fall (46 %). Auch der mediane Abfall der CD4-Zahl war bei den Patienten mit cART mit 147 Zellen/ μ l niedriger als bei den Teilnehmern

ohne cART mit 183 Zellen/ μ l. Gleiches stellte sich für die mediane Zunahme der CD4-Zahl mit 143 Zellen/ μ l mit cART gegenüber 123 Zellen/ μ l ohne cART dar.

Tabelle 28: Differenz der CD4-Zahl vor und nach Chemotherapie und Radiatio

	Chemotherapie		Radiatio	
	CD4-Zahl (Zellen/μl)		CD4-Zahl (Zellen/μl)	
	Vor Therapie	Nach Therapie	Vor Therapie	Nach Therapie
MEDIAN	454	441	480	223
RANGE	150 – 1270	168 - 903	3 - 1503	15 - 578
N	27		15	

Vergleicht man die verschiedenen Therapieregime hinsichtlich der Differenz der CD4-Zahl von Beginn zum Ende der Therapie des primären KZT, so fand sich am häufigsten ein Abfall der CD4-Zahl bei Patienten, die eine Radiatio erhielten (N = 10, 71 %) (medianer Abfall 378 Zellen/ μ l, Range 50 – 1041).

Dahingegen schien eine Chemotherapie keine negativen Auswirkungen auf die CD4-Zahl zu haben. Unter der Chemotherapie kam es bei nur neun Patienten zu einem Abfall der CD4-Zahl im Therapieverlauf (33 %), wohingegen dieser über alle Therapieregime betrachtet bei 30 Patienten auftrat (52 %).

Ein Vergleich der CD4-Zahl zwischen Patienten mit cART und ohne cART in Bezug auf die jeweiligen Therapieregime war aufgrund zu geringer Patientenzahlen nicht sinnvoll.

Tabelle 29: Differenz der CD4-Zahl von Beginn zum Ende der Therapie des KZT

Alle Patienten (N = 58)						
	Abfall der CD4-Zahl (Zellen/ μ l)			Zunahme der CD4-Zahl (Zellen/ μ l)		
	Insgesamt	mit cART	ohne cART	Insgesamt	mit cART	ohne cART
N	30	22	8	28	26	2
%	52	46	80	48	54	20
MEDIAN	164	147	183	143	143	123
RANGE	1 - 1041	1 - 1041	6 - 416	10 - 430	10 - 430	70 - 176
Chemotherapie (N = 27)						
	Abfall der CD4-Zahl (Zellen/ μ l)			Zunahme der CD4-Zahl (Zellen/ μ l)		
	Insgesamt	mit cART	ohne cART	Insgesamt	mit cART	ohne cART
N	9	6	5	18	16	2
%	33	27	60	66	73	40
MEDIAN	191	108	364	128	128	123
RANGE	1 - 530	1 - 530	191 - 416	10 - 190	10 - 390	70 - 176
keine Chemotherapie (N = 31)						
	Abfall der CD4-Zahl (Zellen/ μ l)			Zunahme der CD4-Zahl (Zellen/ μ l)		
	Insgesamt	mit cART	ohne cART	Insgesamt	mit cART	ohne cART
N	21	16	5	10	10	0
%	68	62	100	32	38	-
MEDIAN	154	167	108	171	171	-
RANGE	6 - 1041	8 - 1041	6 - 313	11 - 430	11 - 430	-
Radiatio (N = 14)						
	Abfall der CD4-Zahl (Zellen/ μ l)			Zunahme der CD4-Zahl (Zellen/ μ l)		
	Insgesamt	mit cART	ohne cART	Insgesamt	mit cART	ohne cART
N	10	9	1	4	4	0
%	71	69	100	29	21	-
MEDIAN	378	391	174	101	101	-
RANGE	50 - 1041	50 - 1041	174 - 174	11 - 258	11 - 258	-
keine Radiatio (N = 44)						
	Abfall der CD4-Zahl (Zellen/ μ l)			Zunahme der CD4-Zahl (Zellen/ μ l)		
	Insgesamt	mit cART	ohne cART	Insgesamt	mit cART	ohne cART
N	20	13	7	24	22	2
%	45	37	78	55	63	22
MEDIAN	121	77	191	143	143	123
RANGE	1 - 530	1 - 530	6 - 416	10 - 430	10 - 430	70 - 176

cART: antiretrovirale Kombinationstherapie

4.3. Ergebnis nach Primärtherapie des KZT

4.3.1. Therapieerfolg

Alle Patienten gemeinsam betrachtet (der Patient mit metachronem KZT wurde hier mit beiden Erkrankungen berücksichtigt) waren 83 von 90 (92 %) nach Therapie des KZT in CR, hatten NED oder waren tumorfrei. In der Betrachtung nach UICC-Stadium waren alle Patienten im Stadium I nach AT tumorfrei.

Im metastasierten Stadium IIA bis IIB hatten 20 Patienten (95 %) eine CR bzw. NED. Ein Patient (5 %) verstarb unmittelbar nach Therapieende an einem Verkehrsunfall und hatte daher ein unbekanntes Therapieergebnis.

Im fortgeschrittenen Stadium IIC und III waren lediglich zehn Patienten (67 %) in CR bzw. hatten NED. Bei den PMKZT waren dies mit zwei Patienten ebenfalls 67 %. Dahingegen hatten bei den primär retroperitonealen KZT alle sieben Patienten (100 %) das Therapieergebnis CR. Lediglich ein Patient mit PMKZT und Therapieabbruch aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes ist zwei Monate nach Therapieende am Tumorprogress verstorben.

Tabelle 30: Therapieergebnis nach Therapie des primären KZT

UICC-Stadium	Histologie	Tumorfrei ¹	CR	PRm-	NED	SD	PD	Unbekannt	Rezidiv
I, IA, IB (N = 44)		44							6
	<i>Seminom</i>	32							3
	<i>Nicht-Seminom</i>	12							3
IIA/B (N = 21)			16		4			1	3
	<i>Seminom</i>		13		1				2
	<i>Nicht-Seminom</i>		3		3			1	1
IIC / III (N = 15)			7	3	3		2		5
	<i>Seminom</i>		5		1		2		3
	<i>Nicht-Seminom</i>		2	3	2				2
Primär mediastinal (N = 3)			2			1			-
	<i>Seminom</i>		2						
	<i>Nicht-Seminom</i>					1			
Retroperitoneal (N = 7)			7						-
	<i>Seminom</i>		6						
	<i>Nicht-Seminom</i>		1						
Summe (N = 90)			74	3	9	1	2	1	14

¹ 44 x Primäre Ablatio testis, 6 x 1 Zyklus Carboplatin, 1 x ein Zyklus PEB, 4 x zwei Zyklen PEB, 11 x Radiatio
CR: komplette Remission; NED: kein Nachweis eines Resttumors; PD: Tumorprogress; PRm-: partielle Remission mit negativen Serumentumormarkern; SD: stabile Tumorerkrankung

Hinsichtlich der Frage, ob der CDC-Status bei Erstdiagnose des KZT eine Auswirkung auf das Therapieergebnis hat, lag die Remissionsrate im CDC-Stadium C sogar höher als im Stadium A und B (Tab. 31).

Tabelle 31: CDC-Stadien vor Therapie (alle Patienten) und für Patienten mit CR / NED

CDC-Stadium	CDC-Stadium bei ED KZT	Therapieergebnis CR / NED	
	N	N	(%)
A	43	40	(93)
B	13	11	(85)
C	13	13	(100)
<hr/>			
A1 – 2, B1 – 2	38	34	(89)
A3, B3, C1 - 3	31	30	(97)

ED: Erstdiagnose; KZT: Keimzelltumor; CR: komplette Remission; NED: kein Nachweis eines Resttumors

Bezogen auf das Therapieergebnis war die CD4-Zahl der Patienten mit einer CR bzw. NED bei ED des KZT im Median deutlich höher als die der Patienten mit allen anderen Therapieergebnissen (410 Zellen/ μ l vs. 238 Zellen/ μ l) (Tab. 32).

Tabelle 32: CD4-Zahl bei Erstdiagnose KZT und für Therapieergebnis CR/NED vs. Sonstige

CD4-Zahl	ED KZT	Therapieergebnis CR / NED	Sonstige Therapieergebnisse
Median	407 Zellen/ μ l	410 Zellen/ μ l	238 Zellen / μ l
Range	3 - 1503	3 - 1503	141 – 584
N	68	63	5

ED: Erstdiagnose; KZT: Keimzelltumor; CR: komplette Remission; NED: kein Nachweis eines Resttumors

4.3.2. Tumorrezidive

Bei 14 Patienten (16 %) kam es zu einem Rezidiv des KZT. Auffallend war, dass alle Rezidive bei Patienten mit primär gonadalem KZT auftraten. In den UICC-Stadien I bis IB fanden sich sechs der Rezidive (43 %). Weitere drei (21 %) traten bei Patienten im Stadium IIA bis IIB auf. Die übrigen fünf (36 %) entfielen auf die Stadien ab IIC.

Somit hatten 6 der 44 Patienten im Stadium I bis IB ein Rezidiv (14 %). Genauso viele waren es im Stadium IIA bis IIB mit 3 von 21 (14 %). Nur ab dem Stadium IIC war die Rezidivrate mit 5 von initial 15 Diagnosen (33 %) deutlich höher.

Bemerkenswert war, dass keiner der Patienten mit einem PMKZT oder primär retroperitonealen KZT ein Rezidiv hatte. Jedoch ist hierbei anzumerken, dass ein Patient mit einem PMKZT als Therapieergebnis eine SD hatte und in der Folge am KZT verstorben ist.

Im Vergleich zwischen Seminomen und Nicht-Seminomen war die Rezidivrate bei Seminomen (N = 8, 15 %) niedriger als unter Nicht-Seminomen (N = 6, 23 %). Alle Patienten mit einem Rezidiv erhielten eine leitliniengerechte Therapie des KZT (Tab. 33). Für die bessere Nachvollziehbarkeit des Verlaufs, wird den Patienten mit einem Rezidiv im Folgenden eine Nummer von 1 bis 14 zugeteilt.

Tabelle 33: Patienten mit Rezidiv (Tumor-Charakteristik, Übersicht Primärtherapie)

Nr.	Primärtumor-Charakteristika			Primärtherapie				Ergebnis
	UICC	IGCCCG	Histologie	AT	Chemo	Radiatio	Sek. Chir.	
1	I		S	X				Tumorfrei
2	I		S	X		X		Tumorfrei
3	I		NS	X				Tumorfrei
4	IA		NS	X				Tumorfrei
5	IA		NS	X				Tumorfrei
6	IB		S	X				Tumorfrei
7	IIA	Gut	NS	X			X	NED
8	IIA	Gut	S	X		X		CR
9	IIB	Gut	S	X	3 x PEB			CR
10	IIC	Gut	S	X	4 x PEB			PD
11	IIC	Gut	S	X	3 x PEB			PD
12	IIIB	Gut	S	X	3 x PEB		X	NED
13	IIIB	Intermediär	NS	X	4 x PEB			PRm-
14	IIIC	Ungünstig	NS	X	4 x PEB 4 x CP		X	PRm-

AT: Ablatio testis; Sek. Chir: Sekundäre Chirurgie; S = Seminom; NS = Nicht-Seminom; PEB: Carboplatin, Etoposid, Bleomycin; CP: Carboplatin; CR: komplette Remission; NED: kein Nachweis eines Resttumors; PD: Progress der Tumorerkrankung; PRm-: partielle Remission mit negativen Serumentumormarkern

Bei der Betrachtung des HIV-Status als möglichen Risikofaktor für Rezidive ergab sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KZT kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die ein Rezidiv bekamen, und denen, die rezidivfrei blieben. Die CD4-Zahl bei Erstdiagnose des KZT betrug bei den Patienten mit nachfolgenden Rezidiv im Median 420 Zellen/ μ l (Range

152 – 828) gegenüber 429 Zellen/ μ l (Range 3 – 1503) bei den Patienten, die rezidivfrei blieben.

Ein geringer Unterschied fand sich bei der Differenz des Median vor und nach Therapie des primären KZT: So ergab sich bei den Studienteilnehmern hier eine Differenz von 50 Zellen/ μ l gegenüber einer Differenz von nur 20 Zellen/ μ l bei Patienten ohne nachfolgendem Rezidiv.

Tabelle 34: Vergleich der CD4-Zahl zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv des KZT

	ED HIV	ED KZT	Nach Therapie KZT	Diagnose Rezidiv
Patienten mit Rezidiv				
Median (Zellen/ μ l)	210	420	370	395
Range (Zellen/ μ l)	130 – 560	152 – 828	26 – 714	72 – 980
Patienten ohne Rezidiv				
Median (Zellen/ μ l)	257	429	409	-
Range (Zellen/ μ l)	3 – 1170	3 – 1503	15 – 1100	-

ED: Erstdiagnose; KZT: Keimzelltumor

Ferner hatte keiner der Patienten mit einem Rezidiv - weder bei KZT-Erstdiagnose noch bei der Diagnose des Rezidivs - eine AIDS-definierende Erkrankung (CDC-Kategorie C). Der Anteil unter den Patienten, die eine cART erhielten, war in der Rezidivgruppe (N = 10, 77 %) etwas niedriger gegenüber dem Kollektiv ohne Rezidiv (N = 49, 89 %).

Von den Patienten mit einem Rezidiv waren elf (79 %) bereits vor Therapiebeginn des Primärtumors unter cART. Dies sind vergleichbar viele wie im Gesamtkollektiv (N = 65, 81 %).

Die Rezidive traten im Median 10 Monate nach Erstdiagnose des KZT auf (Range 3 – 107 Monate). Dabei war der Unterschied zwischen Seminomen und Nicht-Seminomen mit 12 Monaten (Range 3 – 49) und 8 Monaten (Range 5 – 107) nur gering. Gleiches fand sich im Vergleich zwischen den nicht-metastasierten UICC-Stadien (I bis IB) und den metastasierten Stadien (IIA bis III) auf. Mit einem Median von 13 Monaten (Range 5 – 107) gegenüber 10 Monaten (Range 3 – 29) schienen die Rezidive in den nicht-metastasierten Stadien nur geringfügig später aufzutreten.

Der Verdacht auf ein Rezidiv ergab sich bei neun Patienten (64 %) im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen. In vier Fällen (29 %) erfolgte eine ärztliche Vorstellung aufgrund von neu

aufgetretenen Beschwerden (Dyspnoe, Lymphödem). Bei einem Patienten ließ sich die Diagnosestellung des Rezidivs nicht eindeutig nachvollziehen.

4.4. Tumor-Rezidiv

4.4.1. Charakteristik des Rezidivtumors

Von den Patienten mit Rezidiv hatten zwei im UICC-Stadium IIC nach Primärtherapie bereits einen Progress der Erkrankung. Ferner kam es bei je einem Studienteilnehmer mit einem Nicht-Seminom im UICC-Stadium IIIB sowie UICC-Stadium IIIC unter der Therapie lediglich zu einer PRm- und nachfolgendem Rezidiv.

Die Tumormanifestationen der 14 Rezidiv-Patienten sind in Tab. 35 zusammengestellt.

Tabelle 35: Lokalisationen der Rezidivtumore

Nr.	UICC	Pulmonal	Ossär	Hepatisch	Lymphknoten					
					retro-peritoneal	Media-stinal	inguinal	para-aortal	para-vesikal	Axilliär/cervikal
1	I				X					
2	I	X					X		X	
3	I	X								
4	IA				X					X
5	IA	X	X	X						
6	IB				X					
7	IIA	X								
8	IIA					X				
9	IIB							X		
10	IIC				X					
11	IIC				X					
12	IIIB							X		
13	IIIB				X		X			
14	IIIC				X					

Vollständige Angaben zu den Serumtumormarkern zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose lagen für zehn Patienten (71 %) vor. Von diesen hatten initial sieben (70 %) mindestens einen erhöhten Serumtumormarker. Eine Übersicht hierüber gibt Tab. 36.

Tabelle 36: Serumentumormarker bei Rezidiv-Diagnose

Nr.	UICC	LDH		AFP		Beta-hCG	
		normal	erhöht	normal	erhöht	normal	Erhöht
1	I		X		X	X	
2	I	X		X			X
3	I		X		X	X	
4	IA	X			X		X
6	IB	X			X	X	
8	IIA	X		X		X	
10	IIC	X		X		X	
11	IIC	X			X	X	
12	IIIB	X		X			X
13	IIIB	X		X		X	

Die histologische Differenzierung des Tumorrezidivs konnte für 10 Patienten (71 %) erfolgen (Tab. 37). Bei einem Patienten fand sich im Resektat lediglich Nekrose, sodass hier keine weitere Bestimmung möglich war.

Tabelle 37: Histologie des Primär- und Rezidiv-Tumors

Primärtumor				Tumor-Rezidiv	
Nr.	UICC-Stadium	Histologie	Bemerkung	Histologie	Bemerkung
1	I	S		NS	Mischtumor
2	I	S		NS	Mischtumor
3	I	NS	Mischtumor		Nekrose
4	IA	NS	Mischtumor	NS	NA
5	IA	NS	Teratom	NS	Mischtumor
6	IB	S		NS	Mischtumor
7	IIA	NS	NA		NA
8	IIA	S		S	
9	IIB	S			NA
10	IIC	S		S	
11	IIC	S		S	
12	IIIB	S			NA
13	IIIB	NS	Mischtumor	S	
14	IIIC	NS	NA	NS	NA

S: Seminom; NS: Nicht-Seminom; NA: weitere histologische Differenzierung nicht vorliegend

4.4.2. Therapie des Rezidivs

4.4.2.1. Rezidive nach initialem UICC-Stadium I bis IB (initial nicht-metastasiert)

Von den fünf Patienten mit einem Rezidiv nach initialem UICC-Stadium I bis IB ergab sich in der Histologie bei fünf der sechs Patienten ein nicht-seminomatöses Bild. Allerdings hatten von diesen lediglich zwei Patienten (Nr. 4, 5) auch initial ein Nicht-Seminom. Bei einem Patienten war nach Chemotherapie und sekundärer Chirurgie nur Nekrose nachweisbar (Nr. 3). Die Therapie der sechs Patienten mit Rezidiv nach UICC-Stadium I wird im Folgenden dargestellt (Tab. 38):

Patient Nr. 1

Nach einem primären Seminom im UICC-Stadium I mit alleiniger AT lag nun ein Nicht-Seminom mit retroperitonealen Lymphknotenmetastasen vor. Das AFP mit 80 ng/ml nur mäßig erhöht. Insgesamt entsprach dies einer guten IGCCCG-Prognosegruppe. Die Zeit bis zum Rezidiv betrug 49 Monate (ca. 4 Jahre). Es erfolgte eine Radiatio der retroperitonealen Lymphknoten mit einer Gesamtdosis von 30 Gy. Komplikationen traten hierbei nicht auf. Danach ergab sich kein Hinweis auf einen Resttumor (NED). Der Patient ist acht Jahre nach Therapieende an einer Cholangiosepsis und Leberversagen bei chronischem Alkoholabusus verstorben.

Patient Nr. 2

Der Primärtumor war ein Seminom im UICC-Stadium I. Zusätzlich zur AT erfolgte eine paraaortale Radiatio. Nach neun Monaten wurde dann die Rezidivdiagnose gestellt. Histologisch lag ein Nicht-Seminom mit solitärer pulmonaler Metastase sowie Metastasen in den Lymphknoten paravesikal und inguinal vor. Das Beta-hCG war erhöht bei sonst unauffälligen Serumentumormarkern. Es wurde eine Chemotherapie mit drei Zyklen PEB und anschließender Lymphknotenresektion paravesikal durchgeführt. Hier fand sich vitaler KZT. Das Therapieergebnis war eine CR. Nach sieben Monaten kam es zu einem erneuten Rezidiv mit Metastasen in den Lymphknoten retroperitoneal und inguinal. Es fiel ein erhöhtes Beta-hCG sowie eine erhöhte LDH auf. Der Patient erhielt eine Salvage-Therapie mit vier Zyklen PEI. Therapieergebnis war ein PRm- und es wurde eine orale Erhaltungstherapie mit Etoposid begonnen. Hierunter kam es zu einem erneuten Rezidiv inguinal und paravesikal, ohne dass die Serum-

tumormarker erhöht waren. Der Patient erhielt einen Zyklus PEI zur Stammzellmobilisation gefolgt von drei Zyklen *Hochdosis-Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Etoposid* (HD-CE). Im Anschluss befand sich der Patient in CR. Nach sechs Monaten fanden sich iliacal erneut Lymphknoten. Weitere Metastasen wurden nicht gefunden. Es wurde eine Chemotherapie mit drei Zyklen Gemcitabine / Paclitaxel sowie bei symptomatischen Progress eine Radiotherapie der Tumorareale im Becken durchgeführt. Unter Tumorprogress folgte noch eine Chemotherapie mit Epirubicin / Cisplatin. Auch hierunter kam es zu einem weiteren Progress und der Patient verstarb vier Monate nach Therapieende.

Patient Nr. 3

Die Therapie des primären Nicht-Seminoms im UICC-Stadium I erfolgte mit alleiniger AT. Das Rezidiv trat nach sechs Monaten in Form von pulmonalen Metastasen auf. Der Patient erhielt als Rezidiv-Therapie drei Zyklen PEB (Tab. 38). In einer nachfolgenden Resektion der Lymphknoten retroperitoneal fand sich nur Nekrose. Der Patient befand sich nach Rezidivtherapie in CR.

Patient Nr. 4

Initial lag ein Nicht-Seminom im UICC-Stadium IA vor. Es erfolgte eine alleinige AT. Zum Rezidiv kam es nach fünf Monaten. Im Rezidiv fand sich ebenfalls ein Nicht-Seminom mit Ausbreitung in den Lymphknoten retroperitoneal, axillär beidseits sowie cervical beidseits. Es waren sowohl das Beta-hCG mit 14 mU/l, als auch das AFP mit 92 ng/ml gering erhöht. Entsprechend lag hier eine gute IGCCCG-Prognosegruppe vor. Die Therapie erfolgte mit vier Zyklen PEB Chemotherapie. Abschließend lag eine CR vor.

Patient Nr. 5

Bei primärem Nicht-Seminom im UICC-Stadium IA erfolgte eine Therapie mit alleiniger AT. Das Rezidiv trat nach 107 Monaten (ca. 9 Jahre) auf. Beim Rezidiv fanden sich Metastasen pulmonal, hepatisch und ossär. Somit handelte es sich um eine ungünstige IGCCCG-Prognosegruppe. Es wurden vier Zyklen PEB Chemotherapie geplant. Bereits nach zwei Zyklen zeigte sich ein Progress, sodass ein Wechsel auf eine Salvage-Therapie mit fünf Zyklen TIP. Bei Therapieende fand sich ein Progress des Tumors (PD) und der Patient ist zehn Monate nach Therapieende am Tumorprogress verstorben.

Patient Nr. 6

Das primäre Seminom im UICC-Stadium IB wurde mir alleiniger AT behandelt. Das Rezidiv trat nach 17 Monaten auf. Es fanden sich Lymphknotenmetastasen retroperitoneal. Das AFP war mit 65 ng/ml leicht erhöht bei sonst normalen Serumentumormarkern. Histologisch lag ein Nicht-Seminom vor. Bei guter IGCCCG-Prognosegruppe erfolgte eine Therapie mit vier Zyklen PEB Chemotherapie und anschließender retroperitoneal Residualtumorresektion. Abschließend befand sich der Patient in CR.

Tabelle 38: Therapie des Rezidiv nach initialem UICC-Stadium I

Nr.	UICC	Histo	Primär-Therapie	IGCCCG-Prognosegruppe Rezidiv-Therapie	Ergebnis	Outcome
1	I	S	Prim. Chir.: AT	Gute Prognose Radiatio: Retroperitoneal	NED	Verstorben Sepsis ¹
2	I	S	Prim. Chir.: AT Radiatio: Paraaortal	Gute Prognose Chemo: 3 x PEB Sek. Chir.: Paravesikal ²	CR	3 weitere Rezidive Verstorben KZT
3	1S	NS	Prim. Chir.: AT	Gute Prognose Chemo: 3 x PEB Sek. Chir.: Retroperitoneal	CR	Lebt tumorfrei
4	IA	NS	Prim. Chir.: AT	Gute Prognose Chemo: 4 x PEB	CR	Lebt tumorfrei
5	IA	NS	Prim. Chir.: AT	Ungünstige Prognose Chemo: 2 x PEB 5 x TIP ³	PD	Verstorben KZT
6	IB	S	Prim. Chir.: AT	Gute Prognose Chemo: 4 x PEB Sek. Chir.: Retroperitoneal	CR	Lebt tumorfrei

¹Cholangiosepsis (acht Jahre nach Therapieende)

²Salvage-Therapie erfolgte bei weiterem Rezidiv mit 4 x PEI, Etoposid Erhaltungstherapie, 1 x PEI, 3 x HD-CE mit Stammzelltransplantation, 3 x Gemcitabine/Paclitaxel, Radiatio Becken, 1 x Epirubicin/Cisplatin

³Salvage-Therapie erfolgte bei Progress unter Rezidiv-Therapie

S = Seminom, NS = Nicht-Seminom, NED = kein Nachweis eines Resttumors; CR = komplette Remission; PD = Tumorprogress; Histo: Histologie; KZT: Keimzelltumor; Prim. Chir.: primäre Chirurgie; AT: Ablatio testis; PEB: Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; TIP: Cisplatin, Ifosfamid, Paclitaxel; HD-CE: Hochdosis-Chemotherapie Cyclophosphamid / Etoposid

4.4.2.2. Rezidive nach initialem UICC-Stadium IIA – IIC (initial metastasiert)

Therapie nach initialem UICC-Stadium IIA – IIB (Patient Nr. 7 – 9)

Die Patienten erhielten im Rahmen der Primärtherapie nach AT eine sekundäre retroperitoneale Lymphknotenresektion (Patient Nr. 7), Radiatio des Retroperitoneums (Patient Nr. 8), bzw. Chemotherapie mit drei Zyklen PEB (Patient Nr. 9) (Tab. 39). Die Rezidive traten

nach 5, 29 bzw. 11 Monaten auf. Das Rezidiv fand sich pulmonal (Patient Nr. 7), mediastinal (Patient Nr. 8) und paraaortal (Patient Nr. 9).

- Patient Nr. 7 erhielt zunächst einen Zyklus PEB Chemotherapie. Bei Verschlechterung der Lungenfunktion erfolgte ein Wechsel auf PEI, von denen der Patient zwei Zyklen erhielt. Letztlich fand sich eine CR.
- Patient Nr. 8 wurde mit vier Zyklen PEB Chemotherapie behandelt. Hierbei war im 1. Zyklus eine verzögerte Gabe sowie Dosisreduktion aufgrund eines neutropenen Fiebers (CTC 3) notwendig. Im Anschluss wurde das Mediastinum mit 36 GY bestrahlt. Zuletzt befand sich der Patient in CR.
- Patient Nr. 9 erhielt eine Salvage-Therapie mit vier Zyklen PEI Chemotherapie gefolgt von drei Zyklen HD-CE mit ASCT. Trotz Panzytopenie (CTC 3) waren keine Therapiemodifikationen notwendig. Abschließend befand sich der Patient in der CR und lebte beim letzten Follow-up tumorfrei.

Therapie nach initialem UICC-Stadium IIC – IIIC (Patient Nr. 10 – 14)

Bei diesem Kollektiv erhielten alle Patienten initial eine AT mit Chemotherapie nach PEB-Schema (Tab. 39). Der Patient im UICC-Stadium IIIC (Nr. 14) zusätzlich vier Zyklen Carboplatin sowie eine Residualtumorresektion retroperitoneal, in der sich vitaler KZT mit nicht tumorfreien Absetzungsrandern fand.

NED konnte nur bei dem Patienten im Stadium IIIB (Nr. 12) erreicht werden, der neben der Chemotherapie auch eine sekundäre Residualtumorresektion im Bereich des Ureters erhielt. Die Patienten im UICC-Stadium IIC (Nr. 10 – 11) hatten bereits bei Therapieende des Primärtumors einen Tumorprogress (PD) und die Patienten im UICC-Stadium IIIB und IIIC (Nr. 13 – 14) lediglich eine PRm-.

Die Therapie des Rezidivs gestaltete sich wie folgt (Tab. 39):

- Patient Nr. 10 erhielt eine Salvage-Therapie nach TIP-Schema. Die Dosis wurde in beiden Zyklen aufgrund einer Panzytopenie, Mukositis, Übelkeit und Parästhesien (CTC 2) reduziert. Nachfolgend wurden zwei Zyklen HD-CE mit ASCT durchgeführt. Zuletzt befand sich der Patient in der CR.
- Patient Nr. 11 erhielt ebenfalls eine Salvage-Therapie mit TIP-Schema. Die Therapie wurde nach dem 2. Zyklus bei Progress des Tumors abgebrochen (PD) und der Patient ist drei Monate nach Therapieende am Tumorprogress verstorben.

- Patient Nr. 12 bekam eine Salvage-Therapie mit initial einen Zyklus TIP und nachfolgend drei Zyklen PEI. Zuletzt fand sich eine CR.
- Patient Nr. 13 wurde mit einer Salvage-Therapie nach TIP-Schema über drei Zyklen behandelt. Aufgrund einer Thrombopenie (CTC 3) erfolgte eine Dosisreduktion in Zyklus eins sowie eine verzögerte Gabe im 1. bis 3. Zyklus. Bei Therapieende fand sich eine CR. Letztlich ist der Patient fünf Jahre nach Therapieende HIV-assoziiert an einer Kryptokokkose verstorben.
- Patient Nr. 14 erhielt keine weitere Rezidivtherapie und ist ein Monat nach Rezidiv-Diagnose am Tumorprogress verstorben.

Tabelle 39: Therapie des Rezidiv nach initialem UICC-Stadium II - IIIC

Nr.	UICC / IGCCCG	Histo	Primär-Therapie	Rezidiv-Therapie	Ergebnis	Outcome
7	2A	NS	Prim. Chir.: AT Sek. Chir.: Retroperitoneal	Gute Prognose Chemo: 1 x PEB, 2 x PEI	CR	Lebt tumorfrei
8	2A	S	Prim. Chir.: AT Radiatio: Retroperitoneum	Gute Prognose Chemo: 4 x PEB Radiatio: Mediastinum	CR	Lebt tumorfrei
9	2B	S	Prim. Chir.: AT Chemo: 3 x PEB	Salvage: 1 x PEI, 3 x HD-CE + ASCT	CR	Lebt tumorfrei
10	2C	S	Prim. Chir.: AT Chemo: 4 x PEB	Salvage: 2 x TIP, 2 x HD-CE + ASCT	CR	Lebt tumorfrei
11	2C	S	Prim. Chir.: AT Chemo: 3 x PEB	Salvage: 2 x TIP	PD	Verstorben KZT
12	3B	S	Chemo: 3 x PEB Sek. Chir.: AT	Salvage: 1 x TIP, 3 x PEI	CR	Lebt tumorfrei
13	3B	NS	Prim. Chir.: AT Chemo: 4 x PEB	Salvage: 3 x TIP	CR	Verstorben HIV
14	3C	NS	Prim. Chir.: AT Chemo: 3 x PEB, 4 x CP Sek. Chir.: Retroperitoneal		PD	Verstorben KZT

S = Seminom; NS = Nicht-Seminom; CR = komplette Remission; PD = Tumorprogress; Histo: Histologie; Prim. Chir.: primäre Chirurgie; Sek. Chir.: sekundäre Chirurgie; AT: Ablatio testis; CP: Carboplatin; PEB: Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; PEI: Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid; TIP: Cisplatin, Ifosfamid, Paclitaxel; HD-CE: Hochdosis-Chemotherapie Cyclophosphamid / Etoposid; KZT: Keimzelltumor

4.4.3. Verlauf der HIV-Erkrankung während der Rezidiv-Therapie

Vor Beginn der Rezidivtherapie erhielten zwölf der Patienten eine cART (86 %). Während der Therapie wurde bei zwei Patienten das Therapieregime aufgrund von Interaktionen der cART mit der Chemotherapie angepasst. Bei einem weiteren Patienten erfolgte eine Umstellung aufgrund von steigenden Transaminasen.

Die CD4-Zahl vor Rezidivtherapie lag im Median bei 395 Zellen/ μ l (Range 72 – 980) und war damit im Durchschnitt leicht gestiegen gegenüber dem Zeitpunkt nach Therapie des primären KZT mit 370 Zellen/ μ l (Range 26 – 714). Nach Rezidivtherapie war dann die mediane CD4-Zahl auf 302 Zellen/ μ l gefallen (Range 90 – 500).

4.4.4. Ergebnis nach Therapie des Rezidiv-Tumors

Von den 14 Patienten mit einem Rezidiv waren nach Rezidivtherapie elf (79 %) in CR bzw. hatten keinen Nachweis eines Tumors (NED). Von diesen hatte ein Patient ein erneutes Rezidiv, an dem er dann auch verstorben ist. Bei den übrigen drei Patienten (21 %) fand sich nach Rezidivtherapie ein Progress des Tumors, in dessen Folge alle am Tumorprogress verstorben sind.

4.5. Verlauf nach Therapieende

4.5.1. Mortalität

Zum Zeitpunkt des Studienendes waren insgesamt zwölf Patienten (13 %) verstorben. Ein Progress des KZT war die Todesursache bei fünf Studienteilnehmern (6 %). Todesfälle aufgrund von Therapiekomplicationen gab es nicht.

Tabelle 40: Übersicht Outcome

Outcome	N	%	Anmerkung
Lebend	77	87	
Verstorben	12	13	
Todesursache			
- KZT	5	5.6	
- HIV	3	3.4	
- Andere	4	4.5	2 x Sepsis; 1 x Verkehrsunfall; 1 x Rektumkarzinom

KZT: Keimzelltumor

An den Folgen der HIV-Erkrankung sind drei Patienten (3 %) verstorben. Ein Patient hatte fünf Jahre nach Therapieende eine tödlich verlaufende Kryptokokkose. Ein weiterer Studienteilnehmer hatte acht Jahre nach Therapieende ein Progress der HIV-Erkrankung ins Stadium AIDS und ist daran verstorben. Ein Kaposi-Sarkom führte beim dritten Patienten sieben Monate nach Therapieende zum Tode. Bei allen ergab sich bis zuletzt kein Hinweis auf ein Tumorrezidiv.

Bei einem Patienten (1 %) wurde neun Jahre nach Therapieende ein Rektum-Karzinom diagnostiziert, an dessen Folgen er verstorben ist. Zwei weitere Patienten (2 %) sind unabhängig von der Therapie des KZT acht Jahre bzw. neun Jahre nach Therapieende an einer Cholangiosepsis bzw. Pneumonie verstorben. Und ein Patient (1 %) ist unmittelbar nach Therapieende in einem Verkehrsunfall gestorben. Hinweise auf eine Assoziation zum KZT ergaben sich nicht.

Tabelle 41: Übersicht der verstorbenen Patienten

Histo	Lokalisation	UICC	ICCCG	Therapie	Rez.	Todes-Ursache	Jahre nach ED KZT
S	Gonadal	1		AT	Ja	Sepsis ²	12,8
S/NS ¹	Gonadal	2B	Gut	AT 3 x PEB		VU	0,3
S	Gonadal	1		AT Radiatio	Ja	KZT	3,2
NS	Gonadal	3B	Intermediär	AT 4 x PEB	Ja	HIV ³	4,9
NS	Gonadal	3C	Ungünstig	AT 4 x PEB, 4 x CP Sek. Chir.	Ja	KZT	1,1
NS	Gonadal	3B	Intermediär	AT 4 x PEB Sek. Chir.		HIV ⁴	9,1
NS	Retroperitoneal	3B	Intermediär	4 x PEB Sek. Chir.		Anderer Tumor ⁵	10,0
NS	Mediastinal		Ungünstig	3 x POMB/ACE Sek. Chir.		KZT	0,6
S	Gonadal	1A		AT		Sepsis ⁶	8,9
S	Gonadal	1A		AT		HIV ⁷	0,6
S	Gonadal	2C	Gut	AT 3 x PEB	Ja	KZT	0,7
NS	Gonadal	1A		AT	Ja	KZT	10,2

¹ synchron bilateraler Keimzelltumor

Histo: Histologie; Rez.: Rezidiv; ED: Erstdiagnose; KZT: Keimzelltumor; S: Seminom; NS: Nicht-Seminom; AT: Ablatio testis; PEB: Cisplatin, Etoposid; Bleomycin; CP: Carboplatin; POMB/ACE: Cisplatin, Vincristin, Methotrexat, Bleomycin, Actinomycin, Cyclophosphamid, Etoposid; Sek. Chir.: Sekundäre Chirurgie, VU: Verkehrsunfall; KZT: Keimzelltumor

4.5.2. Progressionsfreies Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 6,5 Jahren (Range 0,3 – 20,9 Jahre). Das PFS sank innerhalb von fünf Jahren auf 81 % ab und blieb dort konstant bis ins neunte Jahr. Innerhalb von zwei weiteren Jahren fiel das PFS dann weiter auf das finale Niveau von 70 % (Abb. 7).

Tabelle 42: Progressionsfreies Überleben

Zeit (Jahre)	Patienten unter Risiko*	Events	PFS-Wahrscheinlichkeit	95 % - CI
2	69	14	0.838	0.763 – 0.919
5	52	2	0.810	0.730 – 0.899
10	26	3	0.729	0.622 – 0.854
Gesamt	90	20	0.699	0.584 – 0.836

PFS: progressionsfreies Überleben; CI: Konfidenzintervall

* Patienten, die zu diesem Zeitpunkt nicht zensiert oder verstorben sind

Von den 20 Ereignissen waren 14 ein Rezidiv und 6 ein Versterben des Patienten. Die meisten Ereignisse traten hierbei innerhalb der ersten beiden Jahre nach Erstdiagnose des KZT auf (14 von 20) und waren überwiegend Frührezidive (11 von 14).

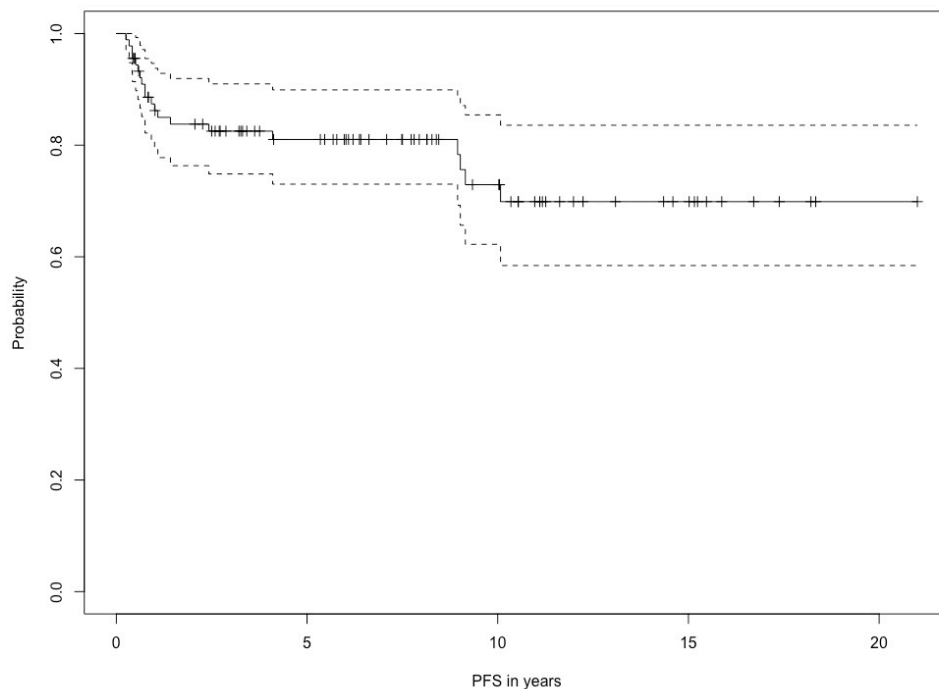


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben

Bei der Betrachtung der Subgruppen ergab sich ein signifikanter Vorteil beim PFS für Seminome gegenüber Nicht-Seminomen (p-Wert 0.037, HR 0.38, CI 0.15 – 0.94) (Abb. 8). Hier verliefen die PFS-Kurven bis ins Jahr acht für Seminome und Nicht-Seminome parallel (84 % und 75 % Überlebenswahrscheinlichkeit).

Für Nicht-Seminome fiel die Kurve nach dem zehnten Jahr jedoch weiter ab, sodass das PFS 38 % betrug. Dahingegen erreichten die Seminome mit dem zehnten Jahr ein konstantes Niveau von 80 %.

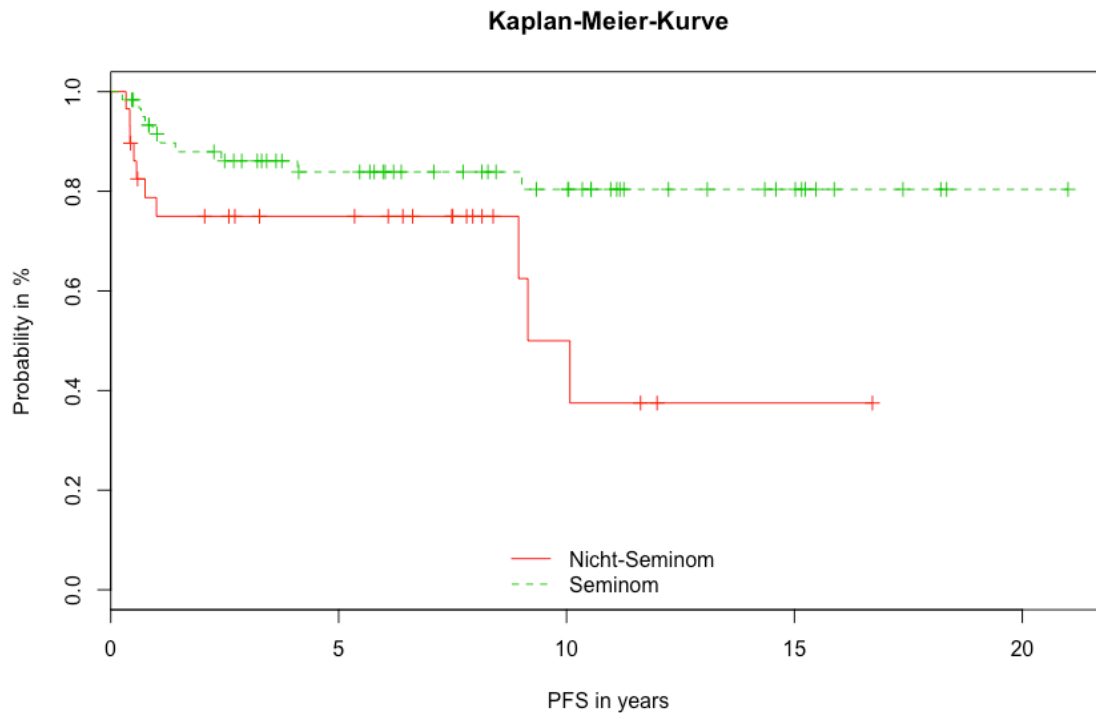


Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben nach Histologie

Demgegenüber fand sich kein signifikanter Unterschied im PFS für die UICC-Stadien II und III (p-Wert 0.57 und 0.41) ebenso wie für die gute und ungünstige IGCCCG-Prognosegruppe (p-Wert 0.50 und 0.055).

Das gleiche zeigte sich auch für die Parameter im Zusammenhang mit der HIV-Erkrankung, wie CD4-Zahl größer 200 Zellen/ μ l bei Erstdiagnose des KZT (p-Wert 0.80), HIV-RNA-Kopien bei Erstdiagnose des KZT (p-Wert >0.99) sowie CDC-Stadium bei Erstdiagnose des KZT (p-Wert 0.28).

Ferner fand sich kein signifikanter Unterschied im PFS bei der Betrachtung der Zeit von Erstdiagnose der HIV-Erkrankung bis zur Erstdiagnose des KZT (p-Wert 0.26). Somit hatte die Zeit, die der Patient mit der HIV-Erkrankung lebt bis der KZT auftritt, keine Auswirkung auf das PFS.

4.5.3. Überlebenswahrscheinlichkeiten

4.5.3.1. Überleben der Gesamtpopulation und nach Todesursachen

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 6,5 Jahren (Range 0,3 – 20,9 Jahre). Das Gesamtüberleben (OS) lag, ungeachtet der Todesursache, bei 73 % (CI 59 – 91) (Tab. 43) (Abb. 9).

Tabelle 43: Überlebenswahrscheinlichkeit ungeachtet der Todesursache

Zeit (Jahre)	Patienten unter Risiko*	Events	ÜL-Wahrscheinlichkeit	95 % - CI
2	78	5	0.942	0.894 – 0.993
5	55	2	0.912	0.850 – 0.977
10	28	2	0.853	0.760 – 0.957
Gesamt	90	12	0.731	0.589 – 0.908

ÜL-Wahrscheinlichkeit: Überlebens-Wahrscheinlichkeit; CI: Konfidenzintervall

* Patienten, die zu diesem Zeitpunkt nicht zensiert oder verstorben sind

Hierbei waren etwas mehr als die Hälfte der Ereignisse (55 %) innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung des KZT zu beobachten und die übrigen Todesfälle ereigneten sich im 9. - 13. Jahr nach Erstdiagnose des KZT.

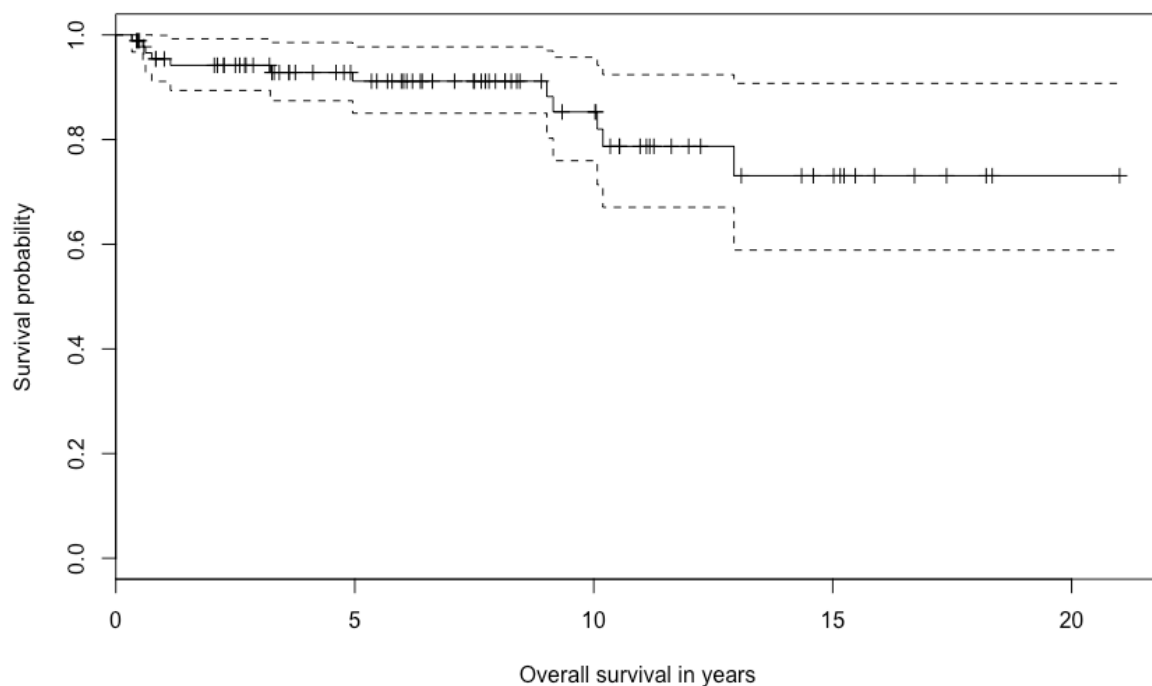


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für alle Todesursachen

Betrachtet man das OS bezogen auf die am KZT verstorbenen Patienten, so lag dieses bei 91 % (CI 83 – 100) (Tab. 44) (Abb. 10).

Tabelle 44: Überlebenswahrscheinlichkeit für Todesursache KZT

Zeit (Jahre)	Patienten unter Risiko*	Events	ÜL-Wahrscheinlichkeit	95 % - CI
2	78	3	0.964	0.925 – 1.000
5	55	1	0.950	0.903 – 0.999
10	28	0	0.950	0.903 – 0.999
Gesamt	90	5	0.912	0.830 – 1.000

ÜL-Wahrscheinlichkeit: Überlebens-Wahrscheinlichkeit; CI: Konfidenzintervall

* Patienten, die zu diesem Zeitpunkt nicht zensiert oder verstorben sind

Hierbei waren vier der fünf Ereignisse innerhalb der ersten 3,5 Jahre nach Diagnosestellung des KZT zu verzeichnen. Lediglich ein Patient mit einem Spätrezidiv nach neun Jahren starb zehn Jahre nach Erstdiagnose des KZT.

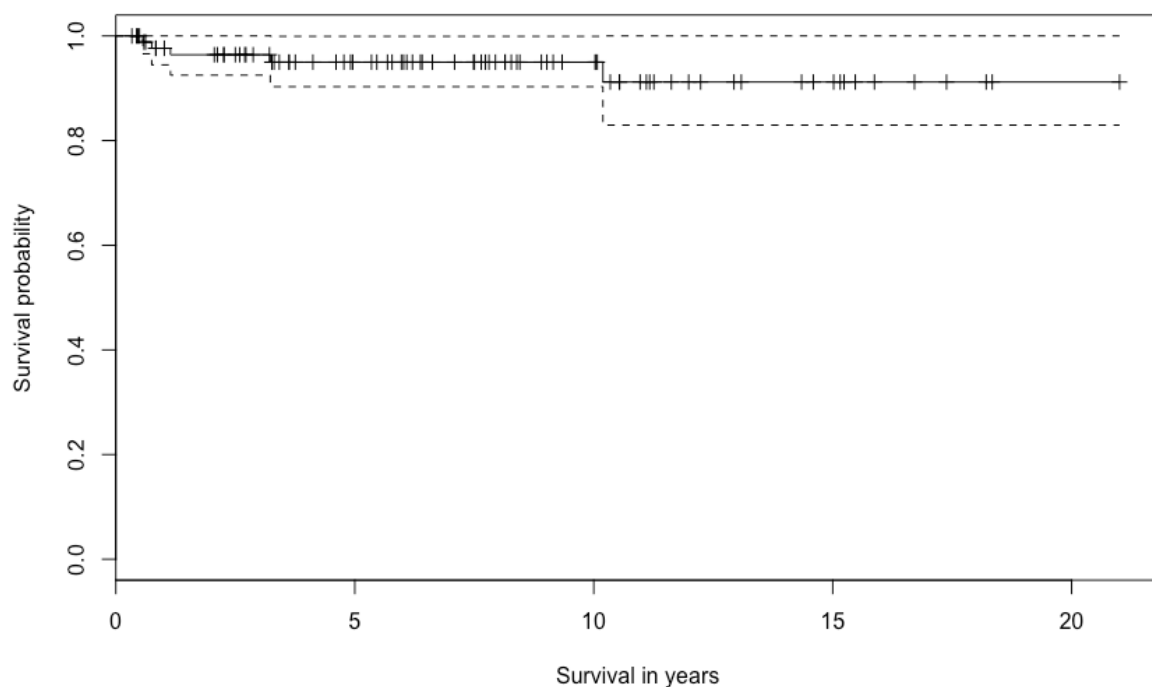


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Todesursache Keimzelltumor

In der Gesamtpopulation waren acht Patienten am Progress des KZT bzw. an den Folgen der HIV-Erkrankung verstorben. In dieser Gruppe lag das OS bei 86 % (CI 76 – 97) (Tab. 45) (Abb. 11).

Tabelle 45: Überlebenswahrscheinlichkeiten für Todesursache HIV und Keimzelltumor

Zeit (Jahre)	Patienten unter Risiko*	Events	ÜL-Wahrscheinlichkeit	95 % - CI
2	78	4	0.953	0.908 – 0.999
5	55	2	0.922	0.863 - 0.985
10	28	1	0.891	0.811 – 0.979
Gesamt	90	8	0.855	0.756 – 0.968

ÜL-Wahrscheinlichkeit: Überlebens-Wahrscheinlichkeit; CI: Konfidenzintervall

* Patienten, die zu diesem Zeitpunkt nicht zensiert oder verstorben sind

Hierbei waren die Patienten, die an den Folgen der HIV-Erkrankung verstarben, 0.6, 4.9 und 9.1 Jahre nach Erstdiagnose des KZT verstorben. Alle drei Patienten hatten als Therapieergebnis zuletzt eine CR. Der Patient, der nach 4.9 Jahren an der HIV-Erkrankung verstarb, hatte ein Rezidiv des KZT.

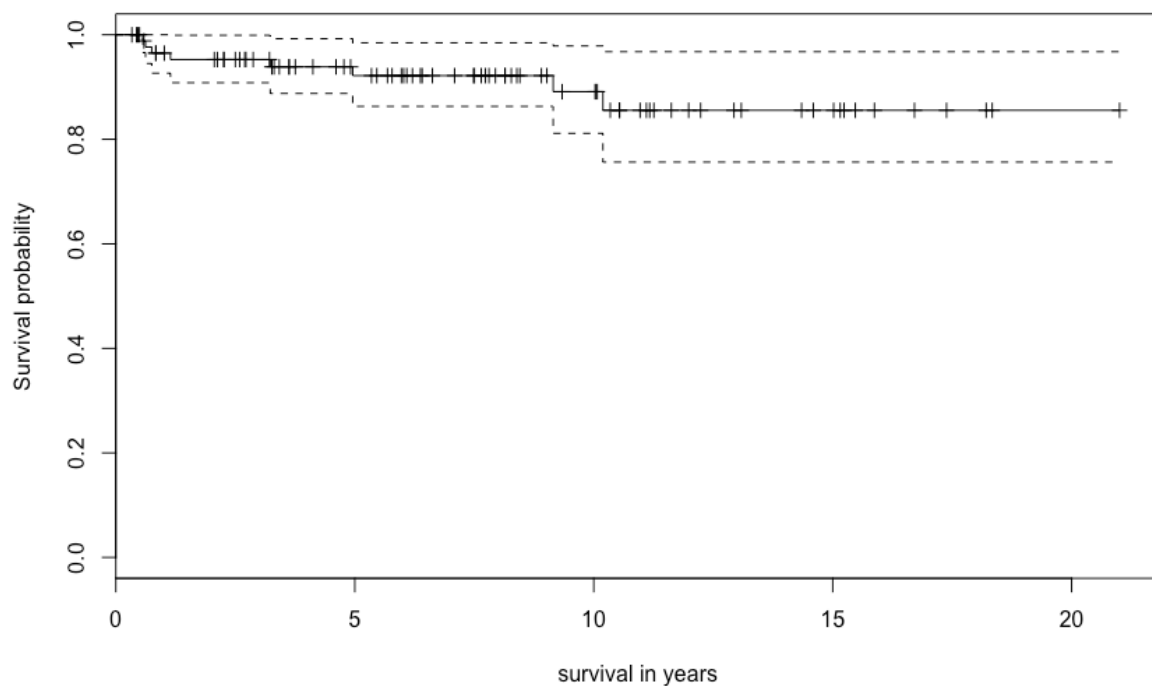


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve Todesursache HIV und Keimzelltumor

4.5.3.2. Überlebenswahrscheinlichkeiten in den Subgruppen

Tumorstadium-spezifische Subgruppen

Bei der Betrachtung des OS ungeachtet der Todesursache in Bezug auf die UICC-Stadien zeigte sich, dass dieses im Stadium I in den ersten zehn Jahren frühzeitig absank und zunächst

konstant bei 95 % lag, um dann bis zum Jahr 15 auf das finale Niveau von 72 % abzufallen (Abb. 12). Im Stadium II kam es frühzeitig zu einem geringen Abfall der Kurve, der dann nach dem ersten Jahr bei einem OS von 93 % stabil blieb.

Patienten mit einem initialen UICC-Stadium III hatten eine kontinuierliche Reduktion des OS, das sich erst nach dem zehnten Jahr bei 59 % einpendelte (Abb. 12).

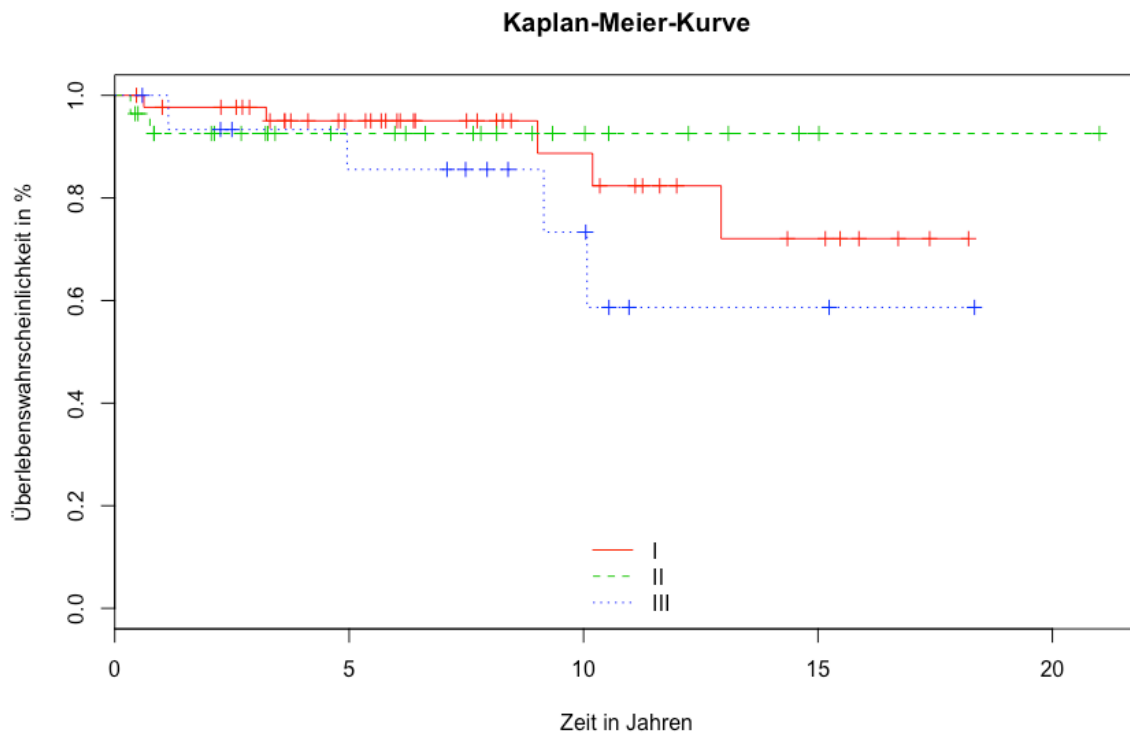


Abbildung 12: Gesamtüberleben nach UICC-Stadium

Bei der Betrachtung des KZT assoziierten OS in Bezug auf das UICC-Stadium näherten sich die Kurven stark an und hatten einen nahezu parallelen Verlauf (Abb. 13). Im Stadium I waren im 4. und 11. Jahr je ein Ereignis zu verzeichnen, wodurch das KZT assoziierte OS für das Stadium I auf 90 % absank. Lediglich ein Ereignis im Jahr eins fand sich bei Patienten im UICC-Stadium II und das OS betrug ab diesem Zeitpunkt 96 %. Ähnlich war der Verlauf für das Stadium III, wo ein Ereignis im Jahr zwei auftrat und das OS auf dann konstante 93 % abfiel.

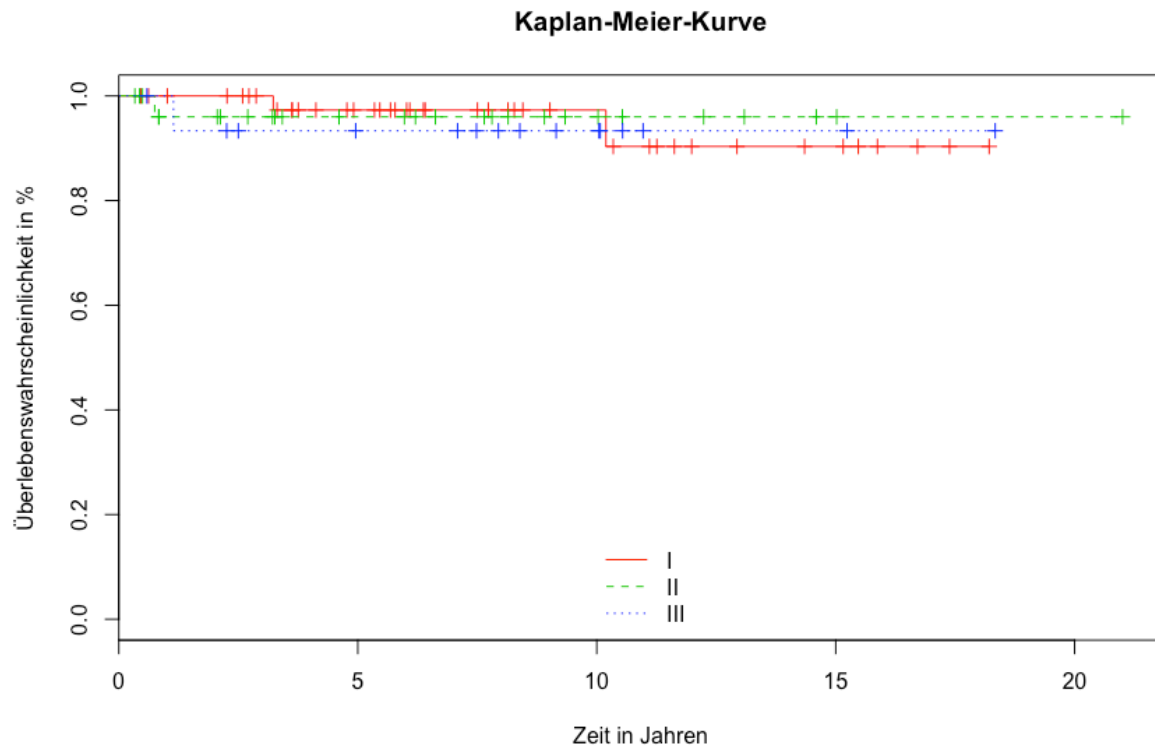


Abbildung 13: Tumorassoziertes Überleben nach UICC-Stadien

Das OS nach IGCCCG Einteilung in gut, intermediär und ungünstig verlief sehr unterschiedlich (Abb. 14).

Während Personen mit der Prognosegruppe gut ($N = 35$) ein OS von 94 % im Verlauf von 20 Jahren aufwiesen, verhielten sich die Kurven für die anderen Gruppen weniger konstant.

Bei Patienten in der intermediären Gruppe ($N = 8$) überlebten alle Probanden die ersten fünf Jahre. Diese Rate sank dann ab Jahr neun rasch und befand sich nach Jahr zehn auf dem Niveau von 44 %, wo es bis zum Jahr 15, in dem die Nachbeobachtung endete, blieb.

Bei der Gruppe mit ungünstiger Überlebensprognose ($N = 2$) sank das OS der Gesamtpopulation innerhalb der ersten zwei Jahre von 50 % auf 0 % ab, sodass letztendlich keiner der Patienten die Keimzelltumorerkrankung langfristig überlebte. Dies führte auch dazu, dass Patienten in der ungünstigen Prognosegruppe ein signifikant schlechteres OS aufwiesen ($p = 0.023$). Jedoch traf dies nur bei der Betrachtung der Gesamtpopulation zu.

Im Hinblick auf das keimzelltumorassozierte OS wurde dies nicht signifikant. Hier fand sich derselbe Verlauf für die gute und ungünstige Prognosegruppe. Jedoch wich die intermediäre

Prognosegruppe deutlich ab. Hier kam es zu keinem keimzelltumorassoziierten Todesfall, sodass die Überlebensrate bis zum Jahr 15 bei 100 % blieb.

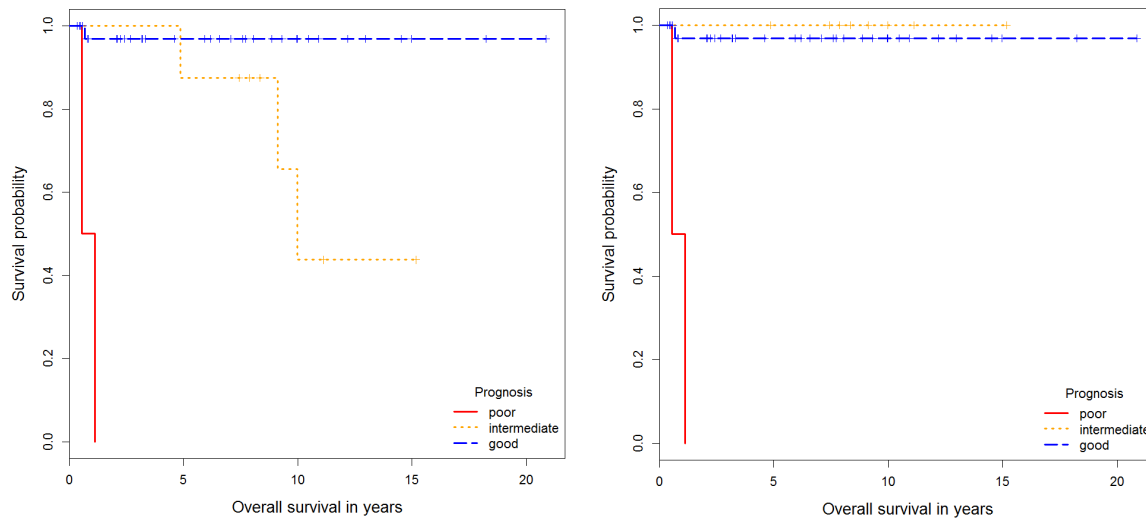


Abbildung 14: Gesamtüberleben (OS) (links), tumorassoziiertes OS (rechts) nach IGCCCG

Auch im Hinblick auf das OS ungeachtet der Todesursache von Patienten mit Seminom (N = 61) oder Nicht-Seminom (N = 29) ergaben sich Unterschiede (Abb. 15).

Bei den Personen mit Seminom fiel das OS bis zum 15. Jahr langsam ab und blieb dann stabil bei 83 %, während die Rate für Patienten mit Nicht-Seminom nur bis Jahr neun bei vergleichbaren 84 % lag. Innerhalb von etwa zwei Jahren sank das OS ab dem 11. Jahr auf 42 %. Hier zeichnete sich ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung des OS ab. So war das OS bei Seminomen signifikant besser ($p = 0.023$), jedoch hob sich dieser Unterschied bei der Betrachtung des keimzelltumorassoziierten OS wieder auf ($p = 0.12$). Hier fiel das OS für Seminome in den ersten fünf Jahren auf 96 % und blieb dort konstant. Dahingegen sank das OS für Nicht-Seminome innerhalb von zwei Jahren auf 92 %, um dann im Jahr zehn das finale Niveau von 69 % zu erreichen.

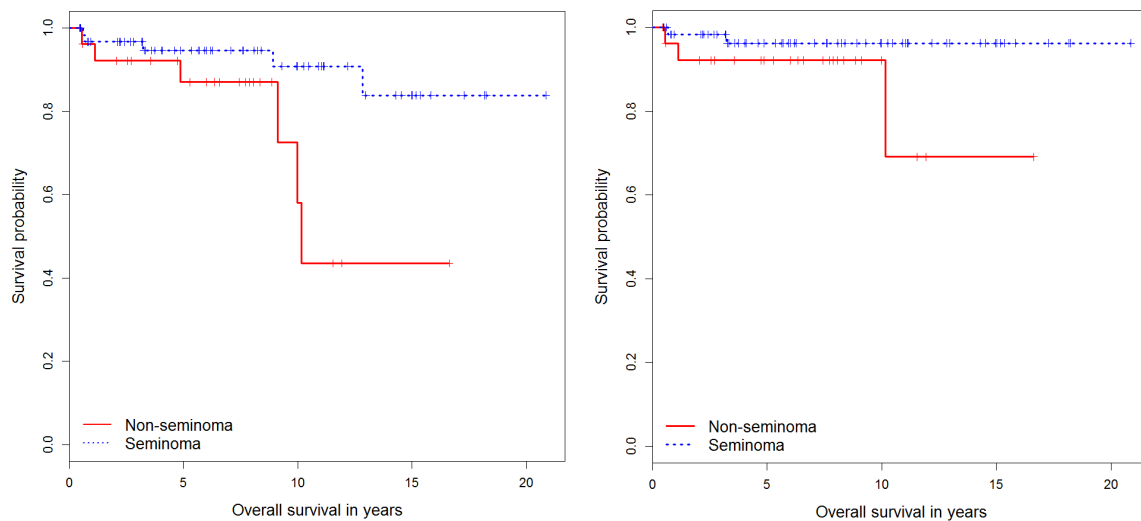


Abbildung 15: Gesamtüberleben (OS) (links) und tumorassoziiertes OS (rechts) nach Histologie

HIV-spezifische Subgruppen

Die Betrachtung des OS in Abhängigkeit der CDC Einstufung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KZT zeigte, dass alle Stadien (A, B, C) bis ins 5. Jahr ein OS von 92 % aufwiesen (Abb. 16). Für Patienten in der CDC Klasse C blieb dieser Wert gleich. Ein deutlicher Abfall des OS fand sich jedoch im CDC Stadium B, wo dieses zwischen dem 10. und 15. Jahr auf zuletzt 46 % abfiel.

Weniger stark fand sich diese Entwicklung im CDC Stadium A. Hier fiel das OS bis zum Jahr zehn auf 80 % ab. Das schlechtere OS im Stadium B ab dem 10. Jahr dürfte hierbei wohl ein Effekt der geringen Ereignisrate gewesen sein.

Die Betrachtung der CDC-Stadien A und B gegenüber einem initialen Stadium C konnte keinen signifikanten Unterschied weder beim OS insgesamt, noch beim keimzelltumorassoziierten OS zeigen (Abb. 17).

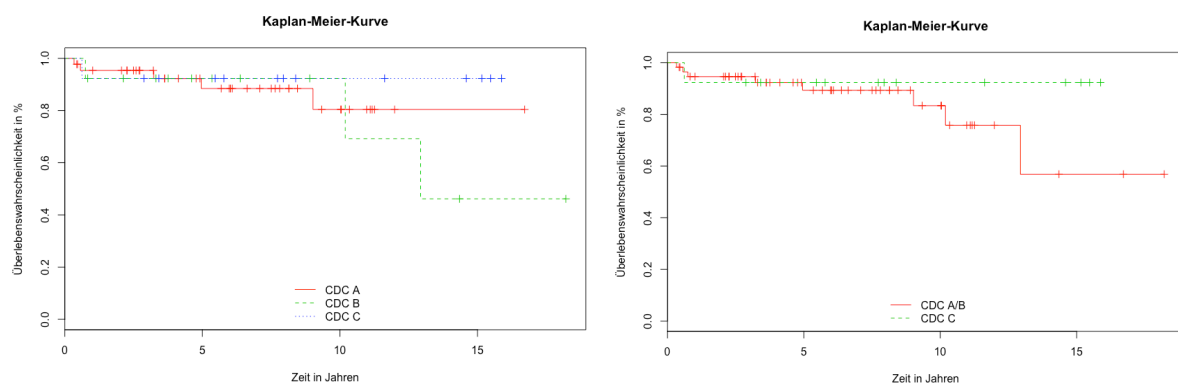


Abbildung 16: Gesamtüberleben CDC A bis C (links), CDC A/B und C (rechts)

Darüber hinaus hatte die Dauer von Erstdiagnose der HIV-Infektion bis zum Auftreten des KZT weder einen Einfluss auf das OS ($p = 0.27$), noch einen Einfluss auf das keimzelltumorassoziierte OS ($p = 0.95$).

Wird das OS in Abhängigkeit von der CD4-Zahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KZT betrachtet, zeigte sich, dass Personen mit einem Wert von weniger als 200 Zellen/ μl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KZT im Verlauf der Jahre sinkende Überlebenschancen hatten, im Vergleich zu Patienten mit einer CD4-Zahl von größer oder gleich 200 Zellen/ μl (Abb.17). In den ersten neun Jahren wiesen beide Gruppierungen ein ähnliches OS auf (90 % und 92 %), während diese Tendenz für die Patienten mit höheren CD4-Werten bis zu zehn Jahre anhielt. Danach sank das OS hier auf konstante 82 %, während die Vergleichsgruppe mit CD4-Zahlen unter 200 Zellen/ μl bereits nach neun Jahren auf ein OS von 79 % absank und das OS ab dem 13. Jahr nur noch 39 % betrug. Obgleich sich hier ein Trend abzeichnete, wurde dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0.80$).

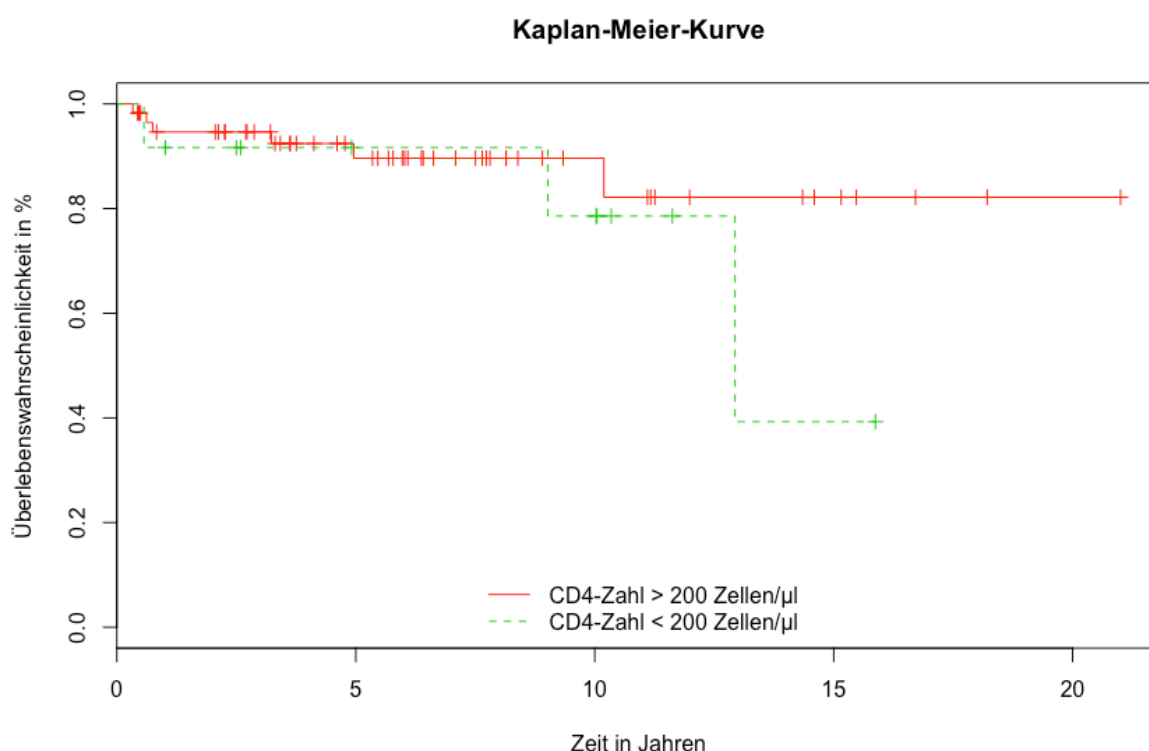


Abbildung 17: Gesamtüberleben nach CD4-Zahl

5. Diskussion

5.1. Das Patientenkollektiv und Tumorcharakteristika

In dem Studienkollektiv betrug das mediane Patientenalter bei Erstdiagnose des KZT 36 Jahre (Range 22 – 52 Jahre) und war somit gleich zu dem von Patienten ohne HIV-Infektion, wo KZT am häufigsten im Alter von 20 bis 44 Jahre auftreten [4]. Eine retrospektive Studie zu Erkrankungscharakteristika nicht-HIV-infizierter Patienten mit Hodentumoren konnte einen Anstieg des medianen Erkrankungsalters von 28 Jahren vor 1990 auf 36 Jahre in den Jahren 2005 – 2010 zeigen [25]. Dieser Trend scheint sich auch bei HIV-positiven Patienten zu zeigen. Die Studien von Bernardi und Fizazi mit einem medianen Erkrankungsalter von 28 bzw. 31 Jahren beziehen sich dabei auf die prä-cART Ära, während Powles et al. Patienten sowohl der prä-cART als auch der cART Ära einschließen und ein medianes Erkrankungsalter von 34 Jahren beschreiben (Tab. 46) [202, 203, 215].

Die aktuelle Studie umfasst alleinig Patienten aus der cART Ära. Daher bleibt es unklar, ob das steigende mediane Erkrankungsalter somit dem allgemeinen Trend, wie er bei HIV-negativen Patienten beobachtet wird, folgt oder vielmehr ein Effekt der cART Ära ist.

Tabelle 46: Medianes Alter von HIV-Patienten bei Erstdiagnose KZT in diversen Studien

Jahre der Datenerhebung	Medianes Alter (Jahre)	Range	Referenz
1986 – 1994	28	21 – 41	Bernardi [202]
1985 – 1996	31	16 – 45	Fizazi [203]
1985 – 2001	34	27 – 64	Powles [215]
1996 – 2018	36	22 – 52	Aktuelle Studie

Interessanterweise zeigte sich kein relevanter Unterschied im medianen Alter zwischen Patienten mit Seminomen (36 Jahre) und Nicht-Seminomen (37 Jahre). Demgegenüber sind im HIV-negativen Setting Patienten mit Nicht-Seminomen ca. zehn Jahre jünger als Patienten mit Seminomen, die häufig erst im 4. Lebensjahrzehnt diagnostiziert werden [4, 11].

Hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors waren in der vorliegenden Studie 89 % aller Fälle primär gonadal. In 2,5 % der Fälle lag ein synchron bilateraler Befall vor, was in etwa ihrem Anteil bei HIV-negativen Kollektive entspricht [4]. Mit 11 % war der Anteil an primär extragonadalen KZT etwas höher gegenüber HIV-negativen Patienten, wo diese etwa 5 - 7 % der KZT ausmachen [216]. In bisherigen Studien bei HIV-positiven Patienten schwankt die

Zahl der primär extragonadalen Tumor zwischen 4 – 15 % [200, 202, 203, 206]. Nimmt man diese Studien sowie die vorliegende Studie zusammen, so machen die extragonadalen Tumore 7 % der Fälle aus und liegen damit auf dem Niveau HIV-negativer Patienten. Ein Bias in den Studien aufgrund der geringen Größe der Patientenkollektive ist dabei denkbar.

Tabelle 47: Primär extragonadale KZT bei HIV-positiven Patienten in diversen Studien

Studienteilnehmer	Primär extragonadale Keimzelltumore		Referenz
	N	%	
89 ¹	10	11	Aktuelle Studie
34	5	15	Fizazi [203]
26	1	4	Bernardi [202]
15	1	7	Timmerman [206]
217	11	5	Goedert [200]
382	28	7,3	Summe aus allen Studien

¹ 89 Patienten mit 92 Keimzelltumoren

Der Anteil des Tumorstadiums T1 und T2 zusammengekommen lag bei 94 % der Patienten vor und entspricht damit dem von HIV-negativen Patienten [4]. Dies trifft auch auf die Verteilung der UICC-Stadien zu: 55 % der Patienten befanden sich in einem UICC-Stadium I (59 % Seminome; 46 % Nicht-Seminome) [4, 81]. Interessanterweise zeigten Studien aus der prä-cART Ära noch eine Häufung fortgeschrittener Stadien. So waren die UICC-Stadien II – III gegenüber dem Stadium I mit 59 – 66 % im Vergleich zu 33 – 41 % deutlich häufiger vertreten [203, 206].

Ein Unterschied fand sich bei der Betrachtung des IGCCCG-Stadiums fortgeschrittener KZT. In der Studie der International Germ Cell Cancer Collaborative Group, die zur Definition der IGCCCG-Klassifikation geführt hatte, wurden 60 % der Patienten in die gute Prognosegruppe eingeordnet. Weitere 26 % befanden sich in der intermediären und 14 % in der ungünstigen Prognosegruppe [71]. Eine vergleichbare Verteilung fand sich auch bei einem gemischten Kollektiv von HIV-Patienten aus der prä-cART und cART Ära [207]. In der vorliegenden Studie hingegen befanden sich 78 % in der guten, 17 % in der intermediären und nur 4 % in der ungünstigen Prognosegruppe. Während der Anteil von Patienten mit günstiger Prognose in einer neueren HIV-negativen KZT-Kohorte aus Zürich mit 62 % in etwa dem der IGCCCG-Kohorte entsprach, betrug der Anteil in einer neueren Münchner Kohorte ebenfalls 78 % [79,

217]. Somit scheint der Trend hin zu einem höheren Anteil von Patienten mit günstiger Prognose unabhängig vom HIV-Status zu sein.

Bei der histologischen Verteilung waren Seminome mit 69 % deutlich häufiger als Nicht-Seminome mit 31 %. Auch bei HIV-negativen Patienten treten KZT mit rein seminomatösem Muster häufiger auf. Bereits in Studien aus der prä-cART Ära war bei Patienten mit HIV-KZT ein Trend zu einem höheren Anteil von Seminomen erkennbar und diese Tendenz hat sich in der cART Ära weiter verstärkt [180, 185].

Zusammenfassend zeigt sich in Bezug auf das Alter der Gesamtkohorte, der primären Lokalisation des KZT und der Verteilung der Stadien bzw. Prognosegruppen keine erkennbaren Unterschiede zu HIV-negativen Vergleichskohorten. Auffallend ist lediglich das im Vergleich zu HIV-negativen Patienten höhere Alter von Patienten mit Nicht-Seminomen.

Der im Vergleich zur prä-cART-Ära beobachtete Anstieg des medianen Patientenalters bei Erstdiagnose des KZT entspricht dem auch bei HIV-negativen Patienten beobachteten Trend zu einem höheren Alter Erstdiagnose des KZT.

Das Auftreten von KZT scheint nicht mit der CD4-Zahl oder der Dauer der HIV-Infektion assoziiert zu sein [201]. In zwei Studien lag der mediane CD4-Wert bei 325 Zellen/ μ l und 315 Zellen/ μ l, während in der vorliegenden Arbeit der Median bei 420 Zellen/ μ l lag, was gut mit der stabileren Immunsituation der Patienten in der cART-Ära erklärt ist [203, 215]. Dies unterstreicht einmal mehr die Beobachtung, dass die Entwicklung von KZT bei Patienten mit HIV nicht an eine schwere Immundefizienz gebunden ist.

5.2. Therapieverlauf

Die primäre Chemotherapie wurde bei allen Patienten leitliniengerecht geplant. In lediglich zehn Fällen musste von der geplanten Therapie abgewichen werden. Hierbei erfolgte in vier Fällen eine alleinige verzögerte Gabe aufgrund von Nebenwirkungen der Chemotherapie. In weiteren vier Fällen erfolgte ein Therapieabbruch (Gründe: Progress der Tumorerkrankung, Toxizität, zweimal Sepsis) und bei zwei Patienten wurde eine verzögerte Gabe gefolgt von einem Therapieabbruch notwendig, wobei lediglich ein Fall auf eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes zurückzuführen war und im anderen Fall der Patientenwunsch nach Beendigung der Therapie bestand. Eine Dosisreduktion wurde bei 6 % der Teilnehmer notwendig.

Dieser Anteil liegt deutlich unterhalb von vergleichbaren Studien aus der prä-cART Ära, wo die Chemotherapie in ca. 40 % der Fälle nicht planmäßig verabreicht werden konnte. Beispielsweise hatten in einer retrospektiven Studie aus Frankreich lediglich 15 von 26 Patienten (57 %) die Chemotherapie wie vorgesehen erhalten [114]. Hauptgründe hierfür waren eine hohe Toxizität der Chemotherapie und zum Teil auch eine mangelnde Adhärenz der Patienten. In einer kleinen US-Amerikanischen Serie war bei 3 von 7 Patienten (43 %) aus verschiedenen Gründen eine Dosisreduktion vorgenommen worden, die Verträglichkeit der Chemotherapie schien jedoch nicht schlechter als bei HIV-negativen Patienten gewesen zu sein [218]. Weitere kleine Fallserien berichteten unterschiedliche Erfahrungen zur Verträglichkeit der Chemotherapie bei Patienten mit HIV-KZT [202, 218, 219].

Von den zehn in der aktuellen Studie nicht plangemäß chemotherapeutisch behandelten Patienten lag bei lediglich einem ein CDC Stadium C (AIDS) vor. Die vorliegenden Daten sprechen dafür, dass die Chemotherapie bei Patienten unter cART insgesamt gut toleriert wird. Diese Beobachtung entspricht auch der Erfahrung, die mit der Systemtherapie bei anderen HIV-assoziierten Malignomen gemacht wurden [220-222].

Ein für die Verträglichkeit der Chemotherapie entscheidender Faktor ist die eine Anpassung der ART vor Start der Behandlung, um mögliche Wechselwirkungen mit der geplanten Chemotherapie zu vermeiden [223]. In der aktuellen Studie war bei 44 % der Fälle eine Umstellung der ART vor Beginn der Chemotherapie erfolgt. Die Kenntnis über die Medikamenteninteraktionen zwischen ART und Chemotherapie sowie die größere Auswahl an zur Verfügung stehenden HIV-Medikamenten dürfte ein entscheidender Grund für die insgesamt geringe

Rate an Toxizitäts-bedingten Dosisreduktionen gewesen sein. Es ist darüber hinaus sehr bemerkenswert, dass es keinen therapieassoziierten Todesfall gab.

Tabelle 48: Übersicht über Therapie nach Tumorstadium bzw. IGCCCG-Prognosegruppe

Stadium		Seminom		Nicht-Seminom
I (N = 44)	32	15 x AS 6 (1 x CP) 11 x Radiatio	12	7 x AS 1 (1 x PEB) ¹ 4 (2 x PEB)
Gut (N = 36)	28	6 x keine Chemo → 5 x Radiatio 16 (3 x PEB) ^{2,3} → 3 x sek. Chir. ⁴ 4 (4 x PEB) 1 (2 x PEB) 1 (1 x PEB + Radiatio)	8	1 (keine Chemo) → 1 x sek. Chir. 5 (3 x PEB) ⁵ → 1 x sek. Chir. 1 (4 x PEI) 1 (4 x TIP) ⁶ → 1 x sek. Chir.
Intermediär (N = 8)	2	2 (4 x PEB) → 1 x sek. Chir.	6	6 (4 x PEB) → 4 x sek. Chir.
Ungünstig (N = 2)			2 ⁷	1 (3 x POMB/ACE) → 1 x sek. Chir. 1 (4 x PEB + 4 x CP) → 1 x sek. Chir.

¹ Verzicht auf zweiten Zyklus bei UAW

² davon 1 x Metachron bilateral 1. Tumor

³ davon 1 x synchron bilateral Seminom / Seminom

⁴ davon 1 x sekundäre Ablatio testis

⁵ davon 1 x synchron bilateral Seminom / Nichtseminom

⁶ davon 1 x Metachron bilateral 2. Tumor

⁷ 1 x primär mediastinaler Keimzelltumor

AS: aktive Nachbeobachtung; PEB: Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; PEI: Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid; TIP: Cisplatin, Ifosfamid, Paclitaxel; POMB/ACE: Cisplatin, Vincristin, Methotrexat, Bleomycin, Actinomycin, Cyclophosphamid, Etoposid; CP: Carboplatin; sek. Chir.: sekundäre Chirurgie

Nach Ende der Primärtherapie des KZT hatten 92 % der Patienten eine CR bzw. kein Nachweis eines Resttumors (NED). Diese Rate entspricht den Ergebnissen, die auch bei HIV-negativen Patienten erreicht werden [68, 77, 246].

Insgesamt kam es in 16 % der Fälle (N = 14) zu einem Rezidiv. Dieser Wert entspricht in etwa der Rezidivrate einer britischen Studie aus dem Jahre 2003, in die Patienten aus der prä-cART und cART-Ära eingeschlossen wurden [207]. Die Rezidivrate liegt jedoch deutlich unter den 32 – 35 % Rezidiven, die in Studien aus der prä-cART Ära berichtet wurden [202, 203]. Von den Patienten mit einem initialen UICC-Stadium I hatten 13 % (N = 5) ein Rezidiv. Hier ist kein Unterschied zu HIV-negativen Patienten mit Stadium I erkennbar [224]. In den fortgeschrittenen Stadien lag die Rezidivrate mit 22 % (N = 9) höher als in den frühen Stadien. Damit ist die Rezidivrate leicht oberhalb von vergleichbaren HIV-negativen Kollektiven mit 15-18 % [77, 225].

Tabelle 49: GCT Rezidivrate bei HIV-positiven Patienten in verschiedenen Studien

Studienteilnehmer	Rezidiv			Erstdiagnose KZT	Referenz
	N		(%)		
90*	14	(8 S, 6 NS)	(16)	1996 - 2018	Aktuelle Studie
35	5	(2 S, 3 NS)	(14)	1985 - 2001	Powles [215]
19	6	(4 S, 2 NS)	(32)	1986 – 1994	Bernardi [202]
34	12	(5 S, 7 NS)	(35)	1985 – 1996	Fizazi [203]
15	1	(S)	(7)	1980 – 1993	Timmerman [206]
193	38	(20 S, 18 NS)	(20)		Summe aus allen Studien

S: Seminome; NS: Nicht-Seminome; * einschließlich des Patienten mit metachron bilateralem KZT

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Rezidivrate seit Einführung der cART gesunken ist und sich nun auf dem Niveau von HIV-negativen Patienten befindet. Auch wenn die genaue Ursache hierfür nicht dargestellt werden kann, dürften sowohl der bessere Immunstatus mit entsprechend besserer Immun-Surveillance wie die konsequenter durchgeführte Erstlinientherapie eine Rolle spielen.

5.3. Verlauf der HIV-Erkrankung

Bei Patienten mit HIV-assoziierten Malignomen stellt sich die Frage, ob eine Tumorthherapie den Verlauf der HIV-Infektion negativ beeinflusst und umgekehrt. Für die Beantwortung dieser Frage sollte der Verlauf der CD4-Zellzahlen vor, während und nach der Therapie sowie die evtl. parallel verabreichte cART betrachtet werden.

In der Regel geht die HIV-Infektion der Entwicklung eines Malignoms voraus. Eine große Studie aus den USA, die auf zwischen 1996 und 2010 erhobenen Krebs- und HIV-Registerdaten von Patienten mit 14 Krebsentitäten zurückgriff, konnte zeigen, dass 91 % der Patienten zum Zeitpunkt der Malignom-Diagnose bereits HIV-infiziert war und dass bei 81 % sogar eine AIDS-Erkrankung vorgelegen hatte (definiert als Stadium A3, B3, C1 - 3) [218]. Dass die HIV-Erkrankung der Tumorerkrankung einige Jahre vorausgeht, scheint auch für KZT zuzutreffen. So war in der aktuellen Studie bei 85 % der Patienten die HIV-Diagnose im Median 7 Jahre vor Diagnose des KZT erfolgt. Ein signifikanter Einfluss der Zeit zwischen Erstdiagnose der HIV-Infektion und Auftreten des KZT auf das OS fand sich in der aktuellen Studie jedoch nicht.

Bei Erstdiagnose des KZT befanden sich 32 von 69 auswertbaren Patienten (44 %) im Stadium AIDS (A3, B3, C1 – 3), von denen 13 eine AIDS-Indikatorerkrankung durchgemacht hatten. Nach Therapie des KZT zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Patienten innerhalb der CDC Gruppen, sodass sich die Keimzelltumor-Behandlung nicht negativ auf die Entwicklung der HIV-Infektion ausgewirkt hat.

Zu Beginn der Behandlung der KZT befanden sich 67 Patienten (83%) unter cART. Um unerwünschte Interaktionen zwischen der ART und der geplanten Chemotherapie zu vermeiden, wurde bei 8 Patienten die cART Therapie umgestellt. Dies spricht für eine gute Abstimmung zwischen Infektiologen und Onkologen, wie sie bei der Therapie von Patienten mit HIV-Malignomen immer der Fall sein sollte. Interessanterweise bestand vor Beginn der antineoplastischen Therapie kein signifikanter Unterschied zwischen der medianen CD4-Zahl der Studienteilnehmer unter cART (410 Zellen/ μ l) und ohne cART (353 Zellen/ μ l), was einmal mehr für die nur moderate Immunsuppression von Patienten mit HIV-KZT spricht. Hierzu passt auch, dass es keine Korrelation zwischen der CD4-Zahl bei Erstdiagnose des KZT und dem UICC-Stadium gibt.

Immunsuppressive Effekte einer Chemotherapie oder Radiatio mit Abfall der CD4-Zellzahl unter Therapie sind nicht nur für HIV-positive Patienten bekannt sondern sind auch bei HIV-negativen Patienten zu beobachten [226, 227]. Unter Therapie mit drei Zyklen PEB wurde ein Abfall der CD4-Zahl von 25 – 50 % beschrieben [207, 226, 228]. In der aktuellen Studie fielen die CD4-Zahlen bei 71 % der Patienten nach Radiatio und überraschenderweise nur bei 33 % nach Chemotherapie ab. Dieser Rückgang fiel bei Patienten, die eine zur Chemotherapie simultane cART erhielten, deutlich geringer aus, als bei Patienten ohne cART (46 % vs. 80 %). Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine zur antineoplastischen Therapie simultane Gabe der cART unterstützt, da bei entsprechender Beachtung möglicher pharmakologischer Interaktionen kein negativer Einfluss auf die Therapie des KZT beobachtet wurde, die Immunsituation der Patienten unter cART jedoch deutlich stabiler gehalten werden konnte. Dies dürfte auch dazu beigetragen haben, dass es keinen Therapie-assoziierten Todesfall gab.

5.4. Gesamtüberleben von HIV-Patienten mit Keimzelltumoren

Vor Einführung der cART war die Überlebensrate von HIV-infizierten Männern mit Hodentumoren schlechter als die von nicht-HIV-Infizierten mit Hodentumoren [208]. Die Ursache hierfür lag vor allem in Komplikationen durch Infektionen, reduzierten Dosen der Chemotherapie sowie oftmals verlängerten Dosisintervallen aufgrund von Komplikationen [204]. So starben beispielsweise in der Studie von Timmermann et al. etwa 40 % der Patienten am Progress der HIV-Erkrankung [206].

Daten einer retrospektiven britisch-dänischen Kohortenstudie mit 35 HIV-KZT-Patienten, von denen 13 (37 %) den KZT in der post-cART-Ära entwickelten, zeigten, dass zwar sich die tumorfreie Überlebensrate der HIV-Patienten an das Überleben HIV-negativer Patienten mit KZT angeglichen hatte, das Gesamtüberleben aber immer noch deutlich unter dem HIV-negativer Patienten lag [207]. Während in dieser Studie 20 % der Patienten an Folgen von HIV/AIDS verstarben, war dies in der aktuellen Studie nur noch bei weniger als 5 % der Patienten der Fall. Zudem verstarben insgesamt nur 5 Patienten, d.h. 6 % der Kohorte, an den Folgen eines refraktären/rezidierten KZT [207]. Raffetti et al. haben gezeigt, dass auch in der cART Ära die Mortalitätsrate bezogen auf NADM weiterhin über dem der Allgemeinbevölkerung liegt (11,5 bezogen auf 1.000 Personenjahre) [179].

Hieraus ergeben sich eine tumorassoziierte Überlebensrate nach 5 bzw. 10 Jahren von jeweils 95 % (4 Todesfälle) und 5- bzw. 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 91 % bzw. 85 %. Diese Zahlen liegen nur noch geringfügig unter der 5- und 10-Jahres-Überlebensrate von 95 % bzw. 92 %, wie sie vom Robert-Koch-Institut für HIV-negative Patienten mit KZT berichtet werden [6]. Der Unterschied im Bereich von 4 % bzw. 7 % dürfte am ehesten mit den 5 % HIV/AIDS-bedingten Todesfälle erklärt sein. Auch die tumorspezifische Überlebensrate von 95 % liegt im Bereich entsprechender Überlebensraten bei HIV-negativen KZT-Patienten [77]. Durch einige sehr späte, d.h. nach mehr als 10 Jahren aufgetretene Todesfälle, die nicht in Zusammenhang mit dem KZT oder der HIV-Infektion stehen, liegt die Gesamtüberlebensrate bei 73 %.

Die Zahl extragonadaler KZT war in der vorliegenden Studie mit 11 % (10 von 89 Patienten) ungewöhnlich hoch. HIV-negative Patienten mit extragonadalen Seminomen weisen unabhängig von der Lokalisation Überlebensraten von 90 % auf [73]. In der aktuellen Studie lag

diese mit 89 % auf einem vergleichbaren Niveau. Ungünstig ist die Prognose von Patienten mit primär mediastinalen Nichtseminomen (5-Jahres-Überleben 45 %) [73]. Der einzige in die vorliegende Studie eingeschlossene Patient mit primär mediastinalem Nichtseminom ist an refraktärem KZT verstorben.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein Trend zu einer höheren Mortalität bei CD4-Zellen unter 200 Zellen/ μ l, obgleich dieser Unterschied nicht signifikant wurde. Diese Personen gelten nach der aktuellen CDC-Klassifikation als an AIDS-erkrankt mit erhöhtem Risiko für weitere Immundefizienz-assoziierten Erkrankungen und erhöhtem Sterberisiko [107]. Ob eine CD4-Zahl unter 200 Zellen/ μ l mit einem schlechteren Gesamtüberleben für NADM einhergeht, wird kontrovers diskutiert. So weisen Daten einer italienischen Studie mit verschiedenen NADM auf die Bedeutung der CD4-Zahl für die Überlebensrate hin: Bei einem Wert über 200 Zellen/ μ l zum Zeitpunkt der Tumordiagnose lag die 10-Jahres-Überlebensrate bei 49 % verglichen mit 33 % bei einer Zahl unter 200 Zellen/ μ l [194]. In einer großen multizentrischen Studie, die das Überleben nach NADM betrachtete, war eine niedrige CD4-Zahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des NADM mit einem schlechteren Überleben assoziiert [229]. Ähnliches konnte eine amerikanische Studie zeigen, in der die Mortalität von Patienten mit ADM/NADM und einer niedrigen CD4-Zahl erhöht war [230]. Demgegenüber stehen Studien, in denen sich keine Assoziation zwischen der CD4-Zahl und dem Gesamtüberleben findet [231-233].

5.5. Therapie rezidivierter und refraktärer KZT

Wichtig für das Gesamtüberleben der Patienten ist neben einer leitliniengerecht verabreichten Erstlinientherapie auch die konsequente Gabe der Rezidivtherapie. Von den Patienten in dieser Studie entwickelten 16 % (N = 14) ein Rezidiv. In der Literatur werden Rezidivraten von 7 %, 14 % sowie 32 bzw. 35 % berichtet [202, 203, 206, 215]. Diese Unterschiede beruhen auf mehreren Faktoren wie dem primären Tumor- und HIV-Stadium und der verabreichten Primärtherapie.

HIV-negative Patienten im UICC-Stadium I, die nach der AT einer aktiven Surveillance (AS) zugeführt werden, weisen je nach Histologie und Vorliegen von Risikofaktoren ein Rezidivrisiko von 4 - 50 % auf, ohne dass das Gesamtüberleben hierdurch beeinträchtigt wird [191, 194, 200, 234-236]. In der aktuellen Studie wurden 41 % der Patienten mit Seminom (N = 12) und 60 % der Patienten mit Nichtseminomen (N = 6) im Stadium I nur nachbeobachtet bzw. einer AS unterzogen. Fünf dieser 18 Patienten (28 %) entwickelten ein Rezidiv. In der vorliegenden Studie wurden keine Daten zu tumorassoziierten Risikofaktoren bei Patienten im Stadium I erhoben, die Rezidivrate von 28 % liegt jedoch im erwarteten und auch bei HIV-negativen Patienten beschriebenen Bereich.

Ein wichtiger Vorteil der AS liegt in der Vermeidung von Übertherapie bei einem signifikanten Anteil der Patienten. Bei Patienten mit HIV fällt zudem ins Gewicht, dass die mit einer Chemo- bzw. Radiotherapie einhergehende Immunsuppression vermieden werden kann. Voraussetzung für eine AS ist jedoch eine hohe Compliance der Patienten. Patienten mit intravenösem Drogenabusus sollten wegen ihrer geringeren Compliance eher nicht alleinig nachbeobachtet, sondern einer adjuvanten Therapie zugeführt werden [202]. HIV-positive Patienten mit NADM und intravenösem Drogenabusus weisen eine schlechtere Überlebensrate auf als solche ohne intravenösen Drogenabusus [194]. In der vorliegenden Studie hatten sechs Patienten im Stadium I nach AS ein Rezidiv. Von diesen erhielt ein Patient nur eine retroperitoneale Radiatio. Die anderen fünf Patienten bekamen eine Chemotherapie (zwei bis vier Zyklen PEB), wovon wiederum zwei Patienten nachfolgend eine Salvage-Therapie erhielten. Diese Patienten sind beide am Progress des KZT verstorben. Die Rezidivrate im UICC-Stadium I und AS ist mit 14 % vergleichbar mit 15 % bei HIV-negativen Patienten [237].

Bei der Betrachtung nach Histologie waren Rezidivraten im Stadium I mit AS bei Seminomen mit 9 % vergleichbar zu HIV-negativen Kollektiven (7 – 14 %) [78, 238-240], jedoch lag die Rezidivrate bei Nicht-Seminomen mit 27 % deutlich über der von Studien mit HIV-negativen Patienten (12 – 19 %) [78, 241, 242].

Tabelle 50: Rezidiv-Therapien ohne initiale Chemotherapien

Nr.	UICC	Histo	Primäre Therapie	Rezidiv-Therapie	Ergebnis	Outcome
1	I	S	Prim. Chir.: AT	Radiatio: Retroperitoneal	NED	Verstorben Sepsis ¹
2	I	S	Prim. Chir.: AT Radiatio: Paraaortal	Chemo: 3 x PEB Sek. Chir.: Paravesikal Salvage: verschiedene, einschließlich HD-CT ²	CR	Verstorben KZT
3	IS	NS	Prim. Chir.: AT	Chemo: 3 x PEB Sek. Chir.: Retroperitoneal	CR	Lebt tumorfrei
4	IA	NS	Prim. Chir.: AT	Chemo 4 x PEB	CR	Lebt tumorfrei
5	IA	NS	Prim. Chir.: AT	Chemo: 2 x PEB, 5 x TIP ³	PD	Verstorben KZT
6	IB	S	Prim. Chir.: AT	Chemo 4 x PEB Sek. Chir.: Retroperitoneal	CR	Lebt tumorfrei
7	IIA	NS	Prim. Chir.: AT Sek. Chir.: Retroperitoneal	Chemo: 1 x PEB, 2 x PEI	CR	Lebt tumorfrei
8	IIA	S	Prim. Chir.: AT Radiatio: Retroperitoneum	Chemo: 4 x PEB Radiatio: Mediastinum	CR	Lebt tumorfrei

¹Cholangiosepsis

²Salvage-Therapie erfolgte bei weiterem Rezidiv mit 4 x PEI, Etoposid Erhaltungstherapie, 1 x PEI, 3 x HD-CE mit Stammzelltransplantation, 3 x Gemcitabine/Paclitaxel, Radiatio Becken, 1 x Epirubicin/Cisplatin

³Salvage-Therapie erfolgte bei Progress unter Rezidiv-Therapie

Histo: Histologie; S: Seminom; NS: Nicht-Seminom; AT: Ablatio testis; Prim. Chir.: Primäre Chirurgie; Sek. Chir.: Sekundäre Chirurgie; PEB: Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; HDCT: Hochdosis-Chemotherapie; HD-CE: Hochdosis-Chemotherapie Cyclophosphamid / Etoposid; TIP: Cisplatin, Ifosfamid, Paclitaxel; PEI: Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid; CR: komplette Remission; NED: kein Nachweis eines Resttumors; PD: Tumorprogress; KZT: Keimzell-tumor

Es gibt bisher nur wenige Daten zu Rezidiven nach Chemotherapie bei HIV-KZT. Während die Machbarkeit und Effektivität einer HDCT mit anschließender ASCT bei HIV-assozierten Lymphomen in zahlreichen Arbeiten gezeigt wurde, gibt es bisher lediglich einen Case Report zu einer komplikationslosen sequentiellen Salvage-HDCT bei einem Patienten mit HIV-KZT [243-245]. In der aktuellen Studie wurden drei Patienten mit einer Salvage-HDCT behandelt, von denen einer wegen refraktärer KZT-Erkrankung verstarb, die beiden anderen sich aber in

anhaltender CR befanden. Dies zeigt, dass eine Salvage-HDCT auch bei HIV-KZT eine sinnvolle Therapieoption sein kann.

Tabelle 51: Salvage-Therapien

Nr.	UICC	Histo	Primäre Therapie	Rezidiv-Therapie	Ergebnis	Outcome
2	I	S	Prim. Chir.: AT Radiatio: Paraaortal	Chemo: 3 x PEB Sek. Chir.: Paravesikal Salvage: verschiedene, einschließlich HDCT ¹	CR	Verstorben KZT
9	IIB	S	Prim. Chir.: AT Chemo: 3 x PEB	Salvage: 1 x PEI, 3 x HD-CE Stammzelltransplantation	CR	Lebt tumorfrei
10	IIC	S	Prim. Chir.: AT Chemo: 4 x PEB	Salvage: 2 x TIP, 2 x HD-CP Stammzelltransplantation	CR	Lebt tumorfrei
11	IIC	S	Prim. Chir.: AT Chemo: 3 x PEB	Salvage: 2 x TIP	PD	Verstorben KZT
12	IIIB	S	Chemo: 3 x PEB Sek. Chir.: AT	Salvage: 1 x TIP, 3 x PEI	CR	Lebt tumorfrei
13	IIIB	NS	Prim. Chir.: AT Chemo: 4 x PEB	Salvage: 3 x TIP	CR	Verstorben HIV
14	IIIC	NS	Prim. Chir.: AT Chemo: 3 x PEB, 4 x Carboplatin Sek. Chir.: Retroperitoneal		PD	Verstorben KZT

¹ Salvage-Therapie erfolgte bei weiterem Rezidiv mit 4 x PEI, Etoposid Erhaltungstherapie, 1 x PEI, 3 x HD-CE mit Stammzelltransplantation, 3 x Gemcitabine/Paclitaxel, Radiatio Becken, 1 x Epirubicin/Cisplatin.

Histo: Histologie; S: Seminom; NS: Nicht-Seminom; AT: Ablatio testis; Prim. Chir.: Primäre Chirurgie; Sek. Chir.: Sekundäre Chirurgie; PEB: Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; HDCT: Hochdosis-Chemotherapie; HD-CE: Hochdosis-Chemotherapie Cyclophosphamid / Etoposid; TIP: Cisplatin, Ifosfamid, Paclitaxel; PEI: Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid; CR: komplette Remission; NED: kein Nachweis eines Resttumors; PD: Tumorprogress; KZT: Keimzell-tumor

Ergebnisse früherer Studien aus der prä-cART-Ära wiesen bereits darauf hin, dass Patienten mit HIV-KZT mit der bei HIV-negativen Patienten etablierten Standardtherapie behandelt werden sollten [202, 206, 207, 246]. Eine individuell angepasste Therapie mit Dosisreduktionen oder Intervallverlängerungen zwischen den Chemotherapiezyklen war mit ungünstigeren Ergebnissen verbunden und wird deshalb auch in Leitlinien nicht empfohlen [203, 228]. Die guten Überlebensdaten der in die aktuelle Studie eingeschlossenen Patienten dürften maßgeblich darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten überwiegend leitliniengerecht behandelt wurden.

Die Berücksichtigung von Wechselwirkungen zwischen ART und geplanter Chemotherapie bedarf hierbei einer engen Abstimmung zwischen Infektiologen und behandelnden Onkologen bzw. Urologen. Keinesfalls sollte die cART vor Beginn der Chemotherapie pausiert werden. Die vorliegende Studie zeigt, dass unter Beachtung dieser Grundsätze HIV-positive Patienten mit KZT in der cART Ära eine ähnlich gute Prognose aufweisen wie HIV-negative Patienten.

5.6. Limitation der Studie

Auch wenn wegen des retrospektiven Charakters der Studie ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann und die Daten zum Teil nicht vollständig erhoben werden konnten, handelt es sich um die bisher größte und aussagekräftigste Studie zum Thema Keimzelltumoren bei HIV.

Auch die Heterogenität der verabreichten und zum Teil von Leitlinien abweichenden antineoplastischen Therapie stellt eine Limitation dar. Allerdings wird hierdurch ein realistisches Bild der Behandlungsrealität in den teilnehmenden Ländern dargestellt („real world data“). Möglicherweise wurden Behandlungsergebnisse in einzelnen Fällen durch eine unzureichende Therapieadhärenz ungünstig beeinflusst. Beispielsweise wurde die cART von drei Patienten trotz einer CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ bzw. einer AIDS-Diagnose nicht eingenommen und in einem Fall erfolgte eine Einstellung der Keimzelltumor-Therapie auf Wunsch des Patienten. Hier spiegelt sich einmal mehr die Behandlungsrealität von Patienten mit HIV-assoziierten Malignomen wieder.

Schließlich stellt das Fehlen einer Kontrollgruppe HIV-negativer Patienten eine Limitation der Studie dar. Es obliegt einem weiteren wissenschaftlichen Projekt die vorliegende Kohorte mit einer nach Patientenalter und KZT-Stadium gematchten Kohorte HIV-negativer Patienten zu vergleichen, um bisher nicht erfasste mögliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen darstellen zu können.

6. Beantwortung der Fragestellung

Die erste Frage bezieht sich auf das Überleben von Patienten mit HIV-KZT seit 1996.

Während die Mortalitätsrate in zwei 1995 publizierten Serien aus den USA bzw. Italien 66 % (6/9) bzw. 37 % (9/24) betrug [202, 206] und in einer französischen Serie mit Patienten aus der prä-cART-Ära 50 % (17/34) der Patienten verstarben [203], waren es in einer britischen Kohorte aus dem Jahre 2003, in die Patienten aus der prä-cART und cART-Ära eingeschlossen wurden, nur noch 20 % [215]. In der aktuellen Arbeit beträgt die Mortalitätsrate 13.5 % (12/89). Somit kann gezeigt werden, dass sich das Gesamtüberleben von HIV-positiven Patienten mit KZT seit Einführung der cART 1996 stetig verbessert hat. Diese Entwicklung ist vor allem mit dem dramatischen Rückgang der HIV-bedingten Mortalität erklärt, aber auch mit der Möglichkeit Salvage-Therapien konsequenter und erfolgreicher durchzuführen. Hierfür spricht die Beobachtung, dass die durch eine Primärtherapie des KZT induzierte Remissionsrate von 92 % auf dem gleichen Niveau wie vor 1996 (etwa 94 %) liegt [202, 203]. Auch das PFS nach 5 Jahren hat sich im Vergleich zu der Arbeit von Powles et al. nicht geändert (81 % bzw. 82 %) [215].

Die Frage, ob die Behandlung von Männern mit HIV- KZT leitliniengerecht durchgeführt wurde, kann mit „Ja“ beantwortet werden. Aktuell existieren zwar nur wenige Empfehlungen für die Behandlung von KZT bei HIV-positiven Personen, jedoch wird stets angeraten mit einer ART zu beginnen [66]. In der vorliegenden Studie befanden sich 84 % der Patienten bei Start der KZT-Therapie unter cART und ein Teil der restlichen Studienteilnehmer hatte eigenständig entschieden, diese Therapie nicht wahrzunehmen.

Auch die Therapie des KZT erfolgte im Wesentlichen gemäß aktuellen internationalen Standards und Empfehlungen.

Zur Beantwortung der Frage, ob und wie sich die antineoplastische Therapie auf den HIV-Infektionsverlauf auswirkt, wird der Verlauf der CD4-Zellen unter Therapie betrachtet. Hier zeigt sich, dass die CD4-Zellzahl bei allen onkologischen Therapieformen weniger stark abfiel, wenn die Patienten eine cART einnahmen, zum Teil verbesserten sich die CD4-Werte sogar. Im Vergleich hierzu fielen die CD4-Zellen bei Patienten ohne cART in den meisten Fällen ab. Hierbei zeigt sich, dass die Radiatio zu einem stärkeren Abfall der CD4-Zellzahl führt als die

Chemotherapie. Während durch die Strahlentherapie in der aktuellen Studie 10 von 14 Individuen (71 %) einen Abfall der CD4-Zahl (median 378 Zellen/ μ l) erfuhren, war dies unter Chemotherapie nur bei 9 von 27 Patienten (33 %) der Fall (median 191 Zellen/ μ l). Auch in einer früheren Arbeit war der CD4-Zell-Rückgang unter Radiatio stärker als unter Chemotherapie (110 Zellen/ μ l vs. 88 Zellen/ μ l) [226]. In der aktuellen Studie zeigte sich lediglich ein Trend zu einer schlechteren Prognose bei Patienten ohne cART und mit einer CD4-Zellzahl unter 200 Zellen/ μ l, was für eine gute supportive Begleittherapie und für positive Effekte auch einer später begonnenen cART spricht.

Schließlich ist eine wichtige Erkenntnis der vorliegenden Arbeit, dass sich das Gesamtüberleben von 91 % nach 5 Jahren nicht mehr relevant vom dem 5-Jahres-Überleben HIV-negativer Männer mit KZT unterscheidet.

7. Zusammenfassung

Männer mit HIV-Infektion weisen ein ca. zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Keimzelltumors auf.

In die vorliegende Studie wurden 89 Männer aus 23 Institutionen mit insgesamt 92 KZT eingeschlossen (zwei synchron bilaterale und ein metachron bilateraler KZT). Hierbei handelte es sich um 64 Seminome (70 %) und 28 Nichtseminome (30 %). Das mediane Patientenalter betrug bei Erstdiagnose des KZT 36 Jahre und bei Erstdiagnose der HIV-Infektion 30 Jahre. In 89 % der Fälle lag ein gonadaler Tumor vor, 3 % der Patienten hatten einen primär mediastinalen und 8 % einen primär retroperitonealen KZT. Die mediane CD4-Zellzahl lag bei 420/ μ l und bei Diagnose des KZT befanden sich 83 % der Patienten unter cART. 44 von 80 Patienten (55 %) mit primär gonadalem KZT wiesen ein UICC Stadium I auf. Von diesen erhielten 22 (50 %) eine aktive Surveillance und jeweils 11 (25 %) eine adjuvante Chemotherapie oder Strahlentherapie. Von 46 Patienten mit fortgeschrittenen Stadien bzw. extragonadalen KZT zählten 78 % zur guten, 17 % zur intermediären und 4 % zur ungünstigen IGCCCG-Prognosegruppe. Mit wenigen Ausnahmen wurden die Patienten entsprechend den bei HIV-negativen Patienten etablierten Standards behandelt.

Nach Abschluss der onkologischen Therapie befanden sich 92 % der Patienten in kompletter Remission. Ein Rezidiv trat bei insgesamt 14 Patienten auf, von denen acht eine primär disseminierte und acht ein initiales Stadium I hatten. Von den 14 Patienten erhielten 13 mindestens eine Salvage-Chemotherapie, die in drei Fällen eine Hochdosis-Chemotherapie mit ASCT umfasste. Insgesamt sind 12 der 89 Patienten (13 %) verstorben. Fünf Patienten verstarben am refraktären KZT, drei an einer AIDS-definierenden Erkrankung und vier an verschiedenen anderen Todesursachen.

Nach einem medianen Follow-Up von 6.5 Jahren betrug das progressionsfreie Überleben nach 5 und 10 Jahren 81 % bzw. 73 %, und das Gesamtüberleben nach 5 und 10 Jahren 91 % bzw. 85 %. Hierbei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten der günstigen und intermediären IGCCCG Prognosegruppe oder zwischen Patienten mit $< 200/\mu$ l oder $\geq 200/\mu$ l CD4-Zellen.

Die vorliegende Studie zeigt, dass sich die Überlebensraten HIV-positiver Patienten mit KZT weiter verbessert haben und sich nicht mehr relevant von den Überlebensraten HIV-negativer Patienten mit KZT unterscheiden.

8. Anhang

8.1. Datenerhebungsbogen (CRF)

Registerstudie zu Therapie und Überleben von HIV-infizierten Patienten mit Keimzelltumoren

Dokumentationsbogen

Bitte zurücksenden an:

Priv. Doz. Dr. med. Marcus Hentrich
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Straße 163
D-80634 München

Telefon: +49 (0) 89 / 1303 – 39250

Fax: +49 (0) 89 / 1303 – 4355

Geburts-Datum: _____._____._____. (MM.JJJJ)

Einschlusskriterien

- | | |
|--|-----|
| 1. Patient männlich | [] |
| 2. Alter \geq 18 Jahre | [] |
| 3. ED Keimzelltumor nach 01.01.1996 | [] |
| 4. Histologisch gesicherter Keimzelltumor | [] |
| 5. Gesicherte HIV Infektion zum Zeitpunkt
der ED des Keimzelltumors | [] |

Erstdiagnose Keimzelltumor (GCT)

01. Datum Erstdiagnose _____. (TT.MM.JJJJ)

02. Lokalisation des Primärtumors:

- ☐ gonadal: ☐ linker Hoden ☐ rechter Hoden
☐ retroperitoneal
☐ mediastinal
☐ sonstige _____

03. Histologie:

- ☐ Seminom
☐ Nicht-Seminom:
 ☐ Embryonales Karzinom ☐ Teratom
 ☐ Dottersacktumor ☐ Chorionkarzinom
 ☐ Reifes Teratom
☐ Sonstiges: _____

04. Stadium nach UICC ____.

05. TNM-Stadium T ____ N ____ M ____ S ____ L ____ V ____

06. Risiko-Gruppe nach IGCCCG ☐ Good
☐ Intermediate
☐ Poor

07. Serum-Marker

LDH	_____	Einheit	_____	→	im Normbereich	<input type="checkbox"/>	erhöht	<input type="checkbox"/>
AFP	_____	Einheit	_____	→	im Normbereich	<input type="checkbox"/>	erhöht	<input type="checkbox"/>
Beta-hCG	_____	Einheit	_____	→	im Normbereich	<input type="checkbox"/>	erhöht	<input type="checkbox"/>

08. Befallene Organsysteme:

- ☐ Lymphknoten ☐ Knochen
☐ Lunge ☐ Leber
☐ Gehirn ☐ sonstige: _____

09. Primäre Chirurgie

- ☐ Orchidektomie: ☐ links ☐ rechts
☐ Retroperitoneum
☐ Lunge
☐ Sonstiges: _____

Resektionsstatus: ☐ R0 ☐ R1 ☐ R2

HIV - Dokumentationsbogen**I. HIV-Anamnese**

01. Datum ED HIV _____. (TT.MM.JJJJ)
02. CDC-Kategorie ____.
03. CD4-Zahl bei ED HIV _____ Zellen/ μ l
04. CD4 Anteil _____ %
05. HIV-RNA bei ED HIV _____ Kopien/ml
06. Lagen AIDS-definierende Erkrankungen vor?
- ☐ Nein
- ☐ Ja, folgende: _____
07. Wurde eine antiretrovirale Therapie begonnen (ART)?
- ☐ Nein
- ☐ Ja, seit: _____ mit _____

II. HIV-Status bei ED KZT

08. Datum _____. (TT.MM.JJJJ)
09. CDC-Kategorie ____.
10. CD4-Zahl _____ Zellen/ μ l
11. CD4 Anteil _____ %
12. HIV-RNA _____ Kopien/ml
- 13.
- | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ECOG Performance Status | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Karnofsky-Index | 10-30 | 40-50 | 60-70 | 80-90 | 100 |
14. Aktuelle ART ☐ unverändert ☐ verändert, seit _____. (MM.JJJJ) wie folgt: _____
15. Wurde die ART während der Therapie verändert (z.B. Dosierung, Pausierung)?
- ☐ Nein
- ☐ Ja, wie folgt: _____
- wegen _____

III. HIV-Status nach Beendigung der Therapie des KZT

16. Datum _____. (TT.MM.JJJJ)
17. CD4-Zahl _____ Zellen/ μ l
18. CD4 Anteil _____ %
19. HIV-RNA _____ Kopien/ml

20.

	[]	[]	[]	[]	[]
ECOG Performance Status	4	3	2	1	0
Karnofsky-Index	10-30	40-50	60-70	80-90	100

21. Aktuelle ART [] unverändert [] verändert, seit _____ (MM.JJJJ) wie folgt:

IV. HIV-Status bei Rezidiv-Diagnose (sofern Rezidiv vorliegt)

22. Datum _____ (TT.MM.JJJJ)

23. CDC-Kategorie _____

24. CD4-Zahl _____ Zellen/ μ l

25. CD4 Anteil _____ %

26. HIV-RNA _____ Kopien/ml

27.

	[]	[]	[]	[]	[]
ECOG Performance Status	4	3	2	1	0
Karnofsky-Index	10-30	40-50	60-70	80-90	100

28. Aktuelle ART [] unverändert [] verändert, seit _____ (MM.JJJJ) wie folgt:

29. Wurde die ART während der Therapie verändert (z.B. Dosierung, Pausierung)?

[] Nein

[] Ja, wie folgt: _____
wegen _____

V. HIV-Status nach Rezidiv-Therapie

30. Datum _____ (TT.MM.JJJJ)

31. CD4-Zahl _____ Zellen/ μ l

32. CD4 Anteil _____ %

33. HIV-RNA _____ Kopien/ml

34. Aktuelle ART [] unverändert [] verändert, seit _____ (MM.JJJJ) wie folgt:

VI. HIV-Status bei letztem Follow-UP

35. Datum _____ (TT.MM.JJJJ)

36. CDC-Kategorie _____

37. CD4-Zahl _____ Zellen/ μ l

38. CD4 Anteil _____ %

39. HIV-RNA _____ Kopien/ml

40. Aktuelle ART [] unverändert [] verändert, seit _____ (MM.JJJJ) wie folgt:

Therapie des KZT

I. Therapie-Verfahren

[] Chemotherapie Datum Beginn _____._____._____ (TT.MM.JJJJ)

Datum Ende _____._____._____ (TT.MM.JJJJ)

01. Regime

- ☐ BEP ☐ PEI
☐ HD-PEI / VIP ☐ Carboplatin
☐ Sonstiges: _____

02. Anzahl der Zyklen: _____

03. Dosisreduktion?

- ☐ Nein
☐ Ja, in Zyklus ____ Grund: _____

04. Verzögerte Gabe?

- ☐ Nein
☐ Ja, in Zyklus ____ Grund: _____

05. Andere Modifikationen der geplanten Therapie: _____

06. Bestes Ansprechen auf die Chemotherapie:

- ☐ CR ☐ PRm+ ☐ PRm-
☐ SD ☐ PD ☐ unbekannt

[] Sekundäre Chirurgie Datum OP _____._____._____ (TT.MM.JJJJ)

07. Operation

- ☐ Orchidektomie: ☐ links ☐ rechts
☐ Retroperitoneum
☐ Lunge
☐ Sonstiges: _____

08. Resektionsstatus: ☐ R0 ☐ R1 ☐ R2

09. Histologie:

- ☐ Nekrose / Fibrose ☐ vitaler Keimzelltumor
☐ reifes Teratom ☐ undifferenzierter Tumor

[] Radiotherapie Datum Beginn _____._____._____ (TT.MM.JJJJ)

Datum Ende _____._____._____ (TT.MM.JJJJ)

10. Lokalisation:

- ☐ Retroperitoneum ☐ Mediastinum
☐ Knochen ☐ Sonstige: _____

11. Einzeldosis: _____ Gy

12. Gesamtdosis: _____ Gy

II. Therapieverlauf

13. Therapie Abbruch?

☐ Nein☐ Ja Grund: _____

14. Toxische Nebenwirkungen

Max. CTC-Grad

Zyklus-Nr.

<input type="checkbox"/> Anämie	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Leukopenie	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Thrombopenie	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Mukositis	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Übelkeit	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Erbrechen	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Diarrhoe	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Obstipation	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Bilirubinanstieg	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Transaminasenanstieg	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Kreatininanstieg	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Parästhesien	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Hörminderung	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Hauttoxizität	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Pulmonale Toxizität	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Kardiotoxizität	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Hämaturie	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Neurotoxizität	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Andere: _____	[1] [2] [3] [4]	_____



15. Infektionen

Zyklus-Nr.

<input type="checkbox"/> neutropenes Fieber	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Pneumonie	[1] [2] [3] [4]	_____
<input type="checkbox"/> Andere: _____	[1] [2] [3] [4]	_____

III. Therapieergebnis

16. <input type="checkbox"/> CR	<input type="checkbox"/> PRm+	<input type="checkbox"/> PRm-	<input type="checkbox"/> NED
<input type="checkbox"/> SD	<input type="checkbox"/> PD	<input type="checkbox"/> unbekannt	

IV. Rezidiv

17. ☐ Nein
☐ Ja → Bitte nächste Seite „Rezidiv“ ausfüllen

Rezidiv

01. Datum Rezidiv-Diagnose _____. _____. _____. (TT.MM.JJJJ)

02. Diagnose im Rahmen von

- ☐ Kontroll-Untersuchung
☐ Vorstellung wegen Auffälligkeiten
 folgende: _____

03. Serum-Marker

LDH	_____	Einheit	_____	→	im Normbereich	<input type="checkbox"/>	erhöht	<input type="checkbox"/>
AFP	_____	Einheit	_____	→	im Normbereich	<input type="checkbox"/>	erhöht	<input type="checkbox"/>
Beta-hCG	_____	Einheit	_____	→	im Normbereich	<input type="checkbox"/>	erhöht	<input type="checkbox"/>

04. Lokalisation

- ☐ LK Retroperitoneum
☐ LK Mediastinum
☐ Andere LK: _____
☐ Lunge
☐ Knochen
☐ Leber
☐ Gehirn
☐ Andere: _____

05. Histologie:

- ☐ Seminom
☐ Nicht-Seminom:
 ☐ Embryonales Karzinom ☐ Teratom
 ☐ Dottersacktumör ☐ Chorionkarzinom
 ☐ Reifes Teratom
☐ Sonstiges: _____

Rezidiv-Therapie**I. Therapie-Verfahren**☐ **Chemotherapie** Datum Beginn _____. _____. _____. (TT.MM.JJJJ)

Datum Ende _____. _____. _____. (TT.MM.JJJJ)

06. Regime

- ☐ BEP ☐ PEI
☐ HD-PEI / VIP ☐ Carboplatin
☐ Sonstiges: _____

07. Anzahl der Zyklen: _____

08. Dosisreduktion?

- ☐ Nein
☐ Ja, in Zyklus ____ Grund: _____

09. Verzögerte Gabe?

- ☐ Nein
☐ Ja, in Zyklus ____ Grund: _____

10. Andere Modifikationen der geplanten Therapie: _____

11. Bestes Ansprechen auf die Chemotherapie:

- ☐ CR ☐ PRm+ ☐ PRm-
☐ SD ☐ PD ☐ unbekannt

[] Chirurgisch Datum OP _____._____._____. (TT.MM.JJJJ)

12. Operation

- ☐ Orchidektomie: ☐ links ☐ rechts
☐ Retroperitoneum
☐ Lunge
☐ Sonstiges: _____

13. Resektionsstatus: ☐ R0 ☐ R1 ☐ R2

14. Histologie:

- ☐ Nekrose / Fibrose ☐ vitaler Keimzelltumor
☐ reifes Teratom ☐ undifferenzierter Tumor

[] Radiotherapie Datum Beginn _____._____._____. (TT.MM.JJJJ)

Datum Ende _____._____._____. (TT.MM.JJJJ)

15. Lokalisation:

- ☐ Retroperitoneum ☐ Mediastinum
☐ Knochen ☐ Sonstige: _____

16. Einzeldosis: _____ Gy

17. Gesamtdosis: _____ Gy

II. Therapieverlauf

18. Therapie Abbruch?

- ☐ Nein
☐ Ja Grund: _____

19. Toxische Nebenwirkungen Max. CTC-Grad Zyklus-Nr.

- | | | |
|---|---|-------|
| <input type="checkbox"/> Anämie | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Leukopenie | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Thrombopenie | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Mukositis | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Übelkeit | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Erbrechen | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Diarrhoe | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Obstipation | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Bilirubinanstieg | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Transaminasenanstieg | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Kreatininanstieg | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Parästhesien | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Hörminderung | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Hauttoxizität | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Pulmonale Toxizität | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Kardiotoxizität | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Hämaturie | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Neurotoxizität | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |
| <input type="checkbox"/> Andere: | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | _____ |



20. Infektionen

- ☐ neutropenes Fieber [1] [2] [3] [4]
☐ Pneumonie [1] [2] [3] [4]
☐ Andere: _____ [1] [2] [3] [4]

Zyklus-Nr.

III. Therapieergebnis

21. ☐ CR ☐ PRm+ ☐ PRm- ☐ NED
☐ SD ☐ PD ☐ unbekannt

IV. Weiteres Rezidiv

22. ☐ Nein
☐ Ja → Bitte Dokument „Rezidiv Zusatzbogen“ ausfüllen

Follow - Up

01. Patient „Lost to follow-up“?

- ☐ Ja
☐ Nein

02. Datum des letzten Follow-Up _____ (TT.MM.JJJJ)

- ☐ Patient lebt tumorfrei
☐ Patient lebt mit Tumor
☐ Patient verstorben

- Datum _____ (TT.MM.JJJJ)

- Todesursache

- ☐ Tumor-Progress
☐ Therapie-assoziierte Komplikationen
☐ HIV-assoziiert

Diagnose:

- ☐ Unbekannt _____
☐ Sonstige: _____

8.2. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADM	AIDS-definierende Malignome
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
AS	aktiven Surveillance (aktive Nachbeobachtung)
ASCT	autologer Stammzelltransplantation
AT	Ablatio testis (Orchiektomie)
Beta-hCG	Humanes Choriongonadotropin
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cART	antiretrovirale Kombinationstherapie
CR	komplette Remission
CRF	Case Report Forms
CT	Computertomographie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG-PS	ECOG-Performance-Status
ED	Erstdiagnose
ESMO	European Society for Medical Oncology
evtl.	eventuell
Gy	Gray
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HD-CE	Hochdosis-Chemotherapie Cyclophosphamid / Etoposid
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIV-KZT	HIV-assoziierte Keimzelltumore
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Cooperative Group
KZT	Keimzelltumor
LDH	Laktatdehydrogenase

8.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung von KZT nach der WHO-Klassifikation von Hodentumoren [23].....	6
Tabelle 2: Symptomatik und klinische Zeichen bei HIV-Serokonversion [121]	16
Tabelle 3: AIDS-definierende Erkrankungen [137]	17
Tabelle 4: Nicht-AIDS-definierende Malignome.....	21
Tabelle 5: Risiko für Hodentumore bei Patienten mit HIV	23
Tabelle 6: TNM-Klassifikation von Hodentumoren nach IUCC [213].....	30
Tabelle 7: Stadieneinteilung von Hodentumoren nach UICC [70].....	31
Tabelle 8: Einteilung der Prognosegruppen nach IGCCCG [71]	32
Tabelle 9: CDC-Kategorien nach Center for Disease Control [137]	33
Tabelle 10: Karnofsky-Index sowie Äquivalente dazu nach dem ECOG-Performance-Status .	34
Tabelle 11: Liste der teilnehmenden Studien-Zentren mit zugehörigem Zentrumschlüssel...	37
Tabelle 12: Primärlokalisation des KZT.....	39
Tabelle 13: Verteilungsmuster der bekannten T-Stadien bei primär gonadalem KZT	40
Tabelle 14: Verteilungsmuster der bekannten N-Stadien bei primär gonadalem KZT	40
Tabelle 15: Verteilungsmuster der bekannten M-Stadien bei primär gonadalem KZT	40
Tabelle 16: Verteilungsmuster der bekannten S-Stadien bei primär gonadalem KZT	40
Tabelle 17: TNM-Stadium der primär mediastinalen KZT	41
Tabelle 18: Histologie aller KZT (ohne synchron,bilateralen Befall).....	42
Tabelle 19: Histologie nach Lokalisation des KZT (ohne synchronen bilateralen KZT).....	43
Tabelle 20: Verteilung der UICC-Stadien (I - III nach Histologie)	43
Tabelle 21: Differenziertes UICC-Stadium (insgesamt und nach Histologie).....	44
Tabelle 22: IGCCCG-Prognosegruppen des primären KZT	44
Tabelle 23: Metastasierte und extragonadale KZT mit IGCCCG-Prognosegruppen	45
Tabelle 24: CDC-Stadien bei Erstdiagnose HIV	46
Tabelle 25: CDC- Stadien bei Erstdiagnose des KZT	47
Tabelle 26: HIV-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KZT.....	47
Tabelle 27: CD4-Zahl vor und nach Therapie des primären KZT	55
Tabelle 28: Differenz der CD4-Zahl vor und nach Chemotherapie und Radiatio	56
Tabelle 29: Differenz der CD4-Zahl von Beginn zum Ende der Therapie des KZT	57

Tabelle 30: Therapieergebnis nach Therapie des primären KZT	58
Tabelle 31: CDC-Stadien vor Therapie (alle Patienten) und für Patienten mit CR / NED	59
Tabelle 32: CD4-Zahl bei Erstdiagnose KZT und für Therapieergebnis CR/NED vs. Sonstige ..	59
Tabelle 33: Patienten mit Rezidiv (Tumor-Charakteristik, Übersicht Primärtherapie).....	60
Tabelle 34: Vergleich der CD4-Zahl zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv des KZT	61
Tabelle 35: Lokalisationen der Rezidivtumore	63
Tabelle 36: Serumentumormarker bei Rezidiv-Diagnose	64
Tabelle 37: Histologie des Primär- und Rezidiv-Tumors.....	64
Tabelle 38: Therapie des Rezidiv nach initialem UICC-Stadium I	67
Tabelle 39: Therapie des Rezidiv nach initialem UICC-Stadium II - IIIC	69
Tabelle 40: Übersicht Outcome.....	71
Tabelle 41: Übersicht der verstorbenen Patienten	72
Tabelle 42: Progressionsfreies Überleben.....	73
Tabelle 43: Überlebenswahrscheinlichkeit ungeachtet der Todesursache.....	75
Tabelle 44: Überlebenswahrscheinlichkeit für Todesursache KZT	76
Tabelle 45: Überlebenswahrscheinlichkeiten für Todesursache HIV und Keimzelltumor	77
Tabelle 46: Medianes Alter von HIV-Patienten bei Erstdiagnose KZT in diversen Studien	83
Tabelle 47: Primär extragonadale KZT bei HIV-positiven Patienten in diversen Studien	84
Tabelle 48: Übersicht über Therapie nach Tumorstadium bzw. IGCCCG-Prognosegruppe	87
Tabelle 49: GCT Rezidivrate bei HIV-positiven Patienten in verschiedenen Studien	88
Tabelle 50: Rezidiv-Therapien ohne initiale Chemotherapien	94
Tabelle 51: Salvage-Therapien	95

8.4. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weltweite HIV-Infektionen (links) und Neuinfektionen (rechts) [96]	13
Abbildung 2: Geschätzte Gesamtzahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland [97]	14
Abbildung 3: HIV-Entwicklungszyklus [104]	14
Abbildung 4: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion [104].....	16
Abbildung 5: HIV Lebenszyklus und Wirkmechanismus antiretroviraler Substanzen [107]....	19
Abbildung 6: Mortalität und Häufigkeit einer cART mit PI [139].....	20
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben	73
Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben nach Histologie	74
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für alle Todesursachen.....	75
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Todesursache Keimzelltumor	76
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve Todesursache HIV und Keimzelltumor.....	77
Abbildung 12: Gesamtüberleben nach UICC-Stadium.....	78
Abbildung 13: Tumorassoziiertes Überleben nach UICC-Stadien	79
Abbildung 14: Gesamtüberleben (OS) (links), tumorassoziiertes OS (rechts) nach IGCCCG ...	80
Abbildung 15: Gesamtüberleben (OS) (links) und tumorassoziiertes OS (rechts) nach Histo.	81
Abbildung 16: Gesamtüberleben CDC A bis C (links), CDC A/B und C (rechts).....	81
Abbildung 17: Gesamtüberleben nach CD4-Zahl	82

8.5. Literaturverzeichnis

1. Purdue, M.P., et al., International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer*, 2005. 115(5): p. 822-7.
2. La Vecchia, C., et al., Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol*, 2010. 21(6): p. 1323-60.
3. Chia, V.M., et al., International trends in the incidence of testicular cancer, 1973-2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. 19(5): p. 1151-9.
4. Bertz, J., N. Buttman-Schweiger, and K. Kraywinkel, Epidemiologie bösartiger Hodentumoren in Deutschland. *Der Onkologe*, 2017. 23(2): p. 90-96.
5. Shanmugalingam, T., et al., Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidemiol*, 2013. 5: p. 417-27.
6. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland. 2017; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile.
7. Tobias, J.S., D. Hochhauser, and J. Tobias, Cancer and Its Management. 2014: Wiley.
8. Moller, H., N. Jorgensen, and D. Forman, Trends in incidence of testicular cancer in boys and adolescent men. *Int J Cancer*, 1995. 61(6): p. 761-4.
9. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 2009. 59(4): p. 225-49.
10. Nigam, M., et al., Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World Journal of Urology*, 2015. 33(5): p. 623-31.
11. Bosl, G.J. and R.J. Motzer, Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med*, 1997. 337(4): p. 242-53.
12. Loy, V. and K.P. Dieckmann, Prevalence of Contralateral Testicular Intraepithelial Neoplasia (Carcinoma in situ) in Patients with Testicular Germ Cell Tumour. *European Urology*, 1993. 23: p. 120-122.
13. Dieckmann, K.P., V. Loy, and P. Buttner, Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol*, 1993. 71(3): p. 340-5.

14. Harland, S.J., et al., Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol*, 1998. 160(4): p. 1353-7.
15. Harland, S.J., et al., Risk Factors for Carcinoma in situ of the Contralateral Testis in Patients with Testicular Cancer. *European Urology*, 1993. 23: p. 115-119.
16. Stang, A., et al., Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007. *International journal of andrology*, 2012. 35(4): p. 616-625.
17. Schmoll, H.J., Extragonadal germ cell tumors. *Annals of Oncology*, 2002. 13(suppl_4): p. 265-272.
18. Huddart, R.A., Survival from testicular cancer in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer*, 2008. 99 Suppl 1(Suppl 1): p. S83-5.
19. Böcker, W. and H. Denk, *Pathologie: mit rund 150 Tabellen*. 2012: Elsevier, Urban & Fischer.
20. Giwercman, A., J. Muller, and N.E. Skakkebaek, Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol*, 1991. 145(1): p. 77-80.
21. Jacobsen, G.K., O.B. Henriksen, and H. von der Maase, Carcinoma in situ of testicular tissue adjacent to malignant germ-cell tumors: a study of 105 cases. *Cancer*, 1981. 47(11): p. 2660-2.
22. Eble J.N., e.a., *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs - WHO histological classification of testis tumours*. IARC Press, 2004: p. 218.
23. Moch, H., et al., The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*, 2016. 70(1): p. 93-105.
24. Krag Jacobsen G Fau - Barlebo, H., et al., Testicular germ cell tumours in Denmark 1976-1980. Pathology of 1058 consecutive cases. *Acta Radiol Oncol*, 1984. 23(4): p. 239-47.
25. Ruf, C.G., et al., Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: Age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2014. 32(1): p. 33.e1-33.e6.

26. Rajpert-De Meyts, E., et al., Testicular germ cell tumours. *Lancet*, 2016. 387(10029): p. 1762-74.
27. Dieckmann, K.P. and U. Pichlmeier, Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World Journal of Urology*, 2004. 22(1): p. 2-14.
28. Cook, M.B., et al., A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer--experiences of the mother. *Int J Epidemiol*, 2009. 38(6): p. 1532-42.
29. Moller, H., A. Prener, and N.E. Skakkebaek, Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control*, 1996. 7(2): p. 264-74.
30. Lip, S.Z., et al., A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child*, 2013. 98(1): p. 20-6.
31. Trabert, B., et al., Congenital malformations and testicular germ cell tumors. *Int J Cancer*, 2013. 133(8): p. 1900-4.
32. Moller, H. and N.E. Skakkebaek, Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *BMJ*, 1999. 318(7183): p. 559-62.
33. Jorgensen, N., et al., Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008. 102(2): p. 155-61.
34. Osterlind, A., et al., Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst*, 1991. 83(19): p. 1391-5.
35. Oliver, R.T., Testicular cancer. *Curr Opin Oncol*, 2001. 13(3): p. 191-8.
36. Hemminki, K. and X. Li, Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *Br J Cancer*, 2004. 90(9): p. 1765-70.
37. Swerdlow, A.J., et al., Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. *Lancet*, 1997. 350(9093): p. 1723-8.
38. Tollerud Dj Fau - Blattner, W.A., et al., Familial testicular cancer and urogenital developmental anomalies. *Cancer*, 1985. 55(8): p. 1849-54.
39. Dieckmann, K.P. and U. Pichlmeier, The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer*, 1997. 80(10): p. 1954-60.

40. Forman, D., et al., Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA class 1 sib-pair analysis. *Br J Cancer*, 1992. 65(2): p. 255-62.
41. Westergaard, T., et al., Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. *Int J Cancer*, 1996. 66(5): p. 627-31.
42. Lutke Holzik, M.F., et al., Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. *Lancet Oncol*, 2004. 5(6): p. 363-71.
43. Greene, M.H., et al., Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer*, 2010. 17(2): p. R109-21.
44. Prener, A., et al., Birth order and risk of testicular cancer. *Cancer Causes Control*, 1992. 3(3): p. 265-72.
45. Parker, L., Causes of testicular cancer. *Lancet*, 1997. 350(9081): p. 827-8.
46. Maule, M., L. Malavassi *Jl Fau - Richiardi*, and L. Richiardi, Age at puberty and risk of testicular cancer: a meta-analysis. *Int J Androl*, 2012. 35(6): p. 828-34.
47. Dieckmann, K.P., et al., Is increased body mass index associated with the incidence of testicular germ cell cancer? *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009. 135(5): p. 731-8.
48. Dieckmann, K.P., et al., Tallness is associated with risk of testicular cancer: evidence for the nutrition hypothesis. *Br J Cancer*, 2008. 99(9): p. 1517-21.
49. *Atkin Nb Fau - Baker*, M.C. and M.C. Baker, Specific chromosome change, i(12p), in testicular tumours? *Lancet*, 1982. 2(8311): p. 1349.
50. Goddard, N.C., et al., KIT and RAS signalling pathways in testicular germ cell tumours: new data and a review of the literature. *Int J Androl*, 2007. 30(4): p. 337-48; discussion 349.
51. Biermann, K., et al., c-KIT is frequently mutated in bilateral germ cell tumours and down-regulated during progression from intratubular germ cell neoplasia to seminoma. *J Pathol*, 2007. 213(3): p. 311-8.
52. Kuczyk, M.A., et al., Alterations of the p53 tumor suppressor gene in carcinoma in situ of the testis. *Cancer*, 1996. 78(9): p. 1958-66.

53. Ferlin, A., et al., Association of testicular germ cell tumor with polymorphisms in estrogen receptor and steroid metabolism genes. *Endocr Relat Cancer*, 2010. 17(1): p. 17-25.
54. Trama, A., et al., Burden of testicular, paratesticular and extragonadal germ cell tumours in Europe. *Eur J Cancer*, 2012. 48(2): p. 159-69.
55. Germa-Lluch, J.R., et al., Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol*, 2002. 42(6): p. 553-62; discussion 562-3.
56. Huyghe, E., et al., Impact of diagnostic delay in testis cancer: results of a large population-based study. *Eur Urol*, 2007. 52(6): p. 1710-6.
57. Moul, J.W., Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am*, 2007. 34(2): p. 109-17; abstract vii.
58. Harris, M., et al., Testicular tumour presenting as gynaecomastia. *BMJ*, 2006. 332(7545): p. 837.
59. Dogra, V.S., et al., Sonography of the scrotum. *Radiology*, 2003. 227(1): p. 18-36.
60. Nichols, C.R., Testicular cancer. *Curr Probl Cancer*, 1998. 22(4): p. 187-274.
61. Richie Jp Fau - Birnholz, J., M.B. Birnholz J Fau - Garnick, and M.B. Garnick, Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynecol Obstet*, 1982. 154(5): p. 695-8.
62. Alison, M.R., *The Cancer Handbook*, 2 Volume Set. 2007: Wiley.
63. Hartmann, M., et al., Elevated human chorionic gonadotropin concentrations in the testicular vein and in peripheral venous blood in seminoma patients. An analysis of various parameters. *Eur Urol*, 1997. 31(4): p. 408-13.
64. de Takats, P.G., et al., Alpha-foetoprotein heterogeneity: what is its value in managing patients with germ cell tumours? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1996. 8(5): p. 323-6.
65. Gilligan, T.D., et al., American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2010. 28(20): p. 3388-404.

66. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, Langversion 1.0. 2019 [cited 2019 July]; 1.0:[Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren>
67. Network, N.C.C. Testicular Cancer (Version 1.2019). 2018 August 31, 2019]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular_blocks.pdf.
68. Albers P., e.a., EAU Guidelines on Testicular Cancer. 2016.
69. de Wit, M., et al., [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol*, 2008. 19(9): p. 1619-23.
70. Sobin, L.H. and C.C. Compton, TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*, 2010. 116(22): p. 5336-9.
71. Group, I.G.C.C.C., International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 1997. 15(2): p. 594-603.
72. Fizazi, K., et al., Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2004. 22(19): p. 3868-76.
73. Bokemeyer, C., et al., Extragonadal Germ Cell Tumors of the Mediastinum and Retroperitoneum: Results From an International Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2002. 20(7): p. 1864-1873.
74. Fossa, S.D., et al., Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(14): p. 1056-66.
75. Hoffmann, R., et al., Innovations in health care and mortality trends from five cancers in seven European countries between 1970 and 2005. *Int J Public Health*, 2014. 59(2): p. 341-50.
76. Spina, M., et al., Neoplastic complications of HIV infection. *Ann Oncol*, 1999. 10(11): p. 1271-86.
77. Horwich, A., D. Nicol, and R. Huddart, Testicular germ cell tumours. *BMJ*, 2013. 347(1756-1833 (Electronic)): p. f5526.

78. Kollmannsberger, C., et al., Patterns of Relapse in Patients With Clinical Stage I Testicular Cancer Managed With Active Surveillance. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 33(1): p. 51-57.
79. Gerl, A., J. Debole, and M. Hentrich, Outcome of patients with metastatic germ cell cancer treated between 2000 and 2013 at two centers in Munich. *Annals of Oncology*, 2016. 27(suppl_6).
80. Fankhauser, C.D., et al., Improved survival in metastatic germ-cell cancer. *Annals of Oncology*, 2017. 29(2): p. 347-351.
81. Klepp, O., et al., Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol*, 1990. 1(4): p. 281-8.
82. Heidenreich, A. and J.W. Moul, Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? *Semin Urol Oncol*, 2002. 20(4): p. 234-8.
83. Zengerling, F., et al., German second-opinion network for testicular cancer: sealing the leaky pipe between evidence and clinical practice. *Oncol Rep*, 2014. 31(6): p. 2477-81.
84. Jones, A., et al., Is surveillance for stage 1 germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? *BJU Int*, 1999. 84(1): p. 79-84.
85. (DGHO), D.G.f.H.u.M.O. Keimzelltumoren des Mannes. 2016 August 31, 2019]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-des-mannes/@@guideline/html/index.html>.
86. Honecker, F., et al., ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2018. 29(8): p. 1658-1686.
87. Andreassen, K.E., et al., Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: a population-based study of 7,102 Norwegian patients (1953-2007). *Int J Cancer*, 2011. 129(12): p. 2867-74.
88. Ruf, C.G., et al., Contralateral biopsies in patients with testicular germ cell tumours: patterns of care in Germany and recent data regarding prevalence and treatment of testicular intra-epithelial neoplasia. *Andrology*, 2015. 3(1): p. 92-8.

89. Aparicio, J., et al., Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol*, 2003. 14(6): p. 867-72.
90. Albers, P., et al., Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2008. 26(18): p. 2966-72.
91. Tandstad, T., et al., One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol*, 2014. 25(11): p. 2167-72.
92. Gottlieb Ms Fau - Schroff, R., et al., Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*, 1981. 305(24): p. 1425-31.
93. (CDC), C.f.D.C., Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 1981. 30(25): p. 305-8.
94. (CDC), C.f.D.C., Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *Mmwr Morb Mortal Wkly Rep*, 1981. 30(21): p. 250-2.
95. Barre-Sinoussi, F., et al., Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983. 220(4599): p. 868.
96. UNAIDS. Global AIDS monitoring 2017. 2017; Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2017-Globals-AIDS-Monitoring_en.pdf.
97. Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin, in Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland. 2016.
98. (ECDC), E.C.f.D.P.a.C., Surveillance Report - HIV/AIDS surveillance in Europe. 2015: <http://www.ecdc.europa.eu/>.
99. Nyamweya, S., et al., Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol*, 2013. 23(4): p. 221-40.
100. Faria, N.R., et al., HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*, 2014. 346(6205): p. 56-61.

101. Hemelaar, J., The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol Med*, 2012. 18(3): p. 182-92.
102. Simon, F., et al., Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med*, 1998. 4(9): p. 1032-7.
103. Vallari, A., et al., Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. *J Virol*, 2011. 85(3): p. 1403-7.
104. Suttorp, N. and T. Berg, *Infektionskrankheiten : [verstehen, erkennen, behandeln]*. 2004: Thieme.
105. Li, W., et al., Small-molecule HIV-1 entry inhibitors targeting gp120 and gp41: a patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat*, 2017. 27(6): p. 707-719.
106. Eckert, D.M. and P.S. Kim, Mechanisms of viral membrane fusion and its inhibition. *Annu Rev Biochem*, 2001. 70(1): p. 777-810.
107. Maartens, G., C. Celum, and S.R. Lewin, HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*, 2014. 384(9939): p. 258-71.
108. Okoye, A.A. and L.J. Picker, CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev*, 2013. 254(1): p. 54-64.
109. Cooper, A., et al., HIV-1 causes CD4 cell death through DNA-dependent protein kinase during viral integration. *Nature*, 2013. 498(7454): p. 376-9.
110. Macneal, R.J. and J.G. Dinulos, Acute retroviral syndrome. *Dermatol Clin*, 2006. 24(4): p. 431-8, v.
111. Lucas, S. and A.M. Nelson, HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol*, 2015. 235(2): p. 229-41.
112. Richman, D.D., et al., Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(7): p. 4144-9.
113. Goonetilleke, N., et al., The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med*, 2009. 206(6): p. 1253-72.
114. Chun, T.W., et al., Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(24): p. 13193-7.

115. Finzi, D., et al., Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*, 1997. 278(5341): p. 1295-300.
116. Wong, J.K., et al., Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science*, 1997. 278(5341): p. 1291-5.
117. Mandell, G.L., et al., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2009: Churchill Livingstone.
118. Beyrer, C., HIV epidemiology update and transmission factors: risks and risk contexts--16th International AIDS Conference epidemiology plenary. *Clin Infect Dis*, 2007. 44(7): p. 981-7.
119. Nakagawa, F., A.N. Phillips, and J.D. Lundgren, Update on HIV in Western Europe. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2014. 11(2): p. 177-85.
120. Robb, M.L., et al., Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *New England Journal of Medicine*, 2016. 374(22): p. 2120-2130.
121. Lavreys, L., et al., Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: clinical manifestations among women in Mombasa, Kenya. *Clin Infect Dis*, 2000. 30(3): p. 486-90.
122. Schacker, T., et al., Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*, 1996. 125(4): p. 257-64.
123. Moylett, E.H. and W.T. Shearer, HIV: clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol*, 2002. 110(1): p. 3-16.
124. Cooper Da Fau - Gold, J., et al., Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*, 1985. 1(8428): p. 537-40.
125. Tindall, B., et al., Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*, 1988. 148(4): p. 945-9.
126. Pedersen, C., et al., Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ*, 1989. 299(6692): p. 154-7.
127. Rosenberg, E. and D. Cotton, Primary HIV infection and the acute retroviral syndrome. *AIDS Clin Care*, 1997. 9(3): p. 19, 23-5.

128. Socías, M.E., et al., Acute retroviral syndrome and high baseline viral load are predictors of rapid HIV progression among untreated Argentinean seroconverters. *Journal of the International AIDS Society*, 2011. 14(1): p. 40-40.
129. Braun, D.L., et al., A Novel Acute Retroviral Syndrome Severity Score Predicts the Key Surrogate Markers for HIV-1 Disease Progression. *PLOS ONE*, 2014. 9(12): p. e114111.
130. Hoenigl, M., et al., Signs or Symptoms of Acute HIV Infection in a Cohort Undergoing Community-Based Screening. *Emerging infectious diseases*, 2016. 22(3): p. 532-534.
131. Niu, M.T., D.S. Stein, and S.M. Schnittman, Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis*, 1993. 168(6): p. 1490-501.
132. Zetola, N.M. and C.D. Pilcher, Diagnosis and management of acute HIV infection. *Infect Dis Clin North Am*, 2007. 21(1): p. 19-48, vii.
133. Quinn, T.C., Acute primary HIV infection. *JAMA*, 1997. 278(1): p. 58-62.
134. Abrams, D.I., Clinical manifestations of HIV infection, including persistent generalized lymphadenopathy and AIDS-related complex. *J Am Acad Dermatol*, 1990. 22(6 Pt 2): p. 1217-22.
135. Kinloch-de Loes, S., et al., Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis*, 1993. 17(1): p. 59-65.
136. Henrard, D.R., et al., Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA*, 1995. 274(7): p. 554-8.
137. prevention, C.f.D.C.a., From the Centers for Disease Control and prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Journal of the American Medical Association*, 1993. 269(4): p. 460.
138. Fischl Ma Fau - Richman, D.D., et al., The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, 1987. 317(4): p. 185-91.
139. Palella, F.J., Jr., et al., Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 1998. 338(13): p. 853-60.

140. Berger, P.B., Hope and caution: report from the XI International Conference on AIDS. CMAJ, 1996. 155(6): p. 717-21.
141. Montaner, J.S.G., R.S. Hogg, and M.V. O'Shaughnessy, Emerging international consensus for use of antiretroviral therapy. The Lancet, 1997. 349(9058): p. 1042.
142. Services., P.o.A.G.f.A.a.A.G.f.t.u.o.a.a.i.H.-i.a.a.D.o.H.a.H. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 14.07.2016 01.10.2017]; Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
143. Fletcher, C.V. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. 2017 [cited 01.10.2017; Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv?source=search_result&search=HAART&selectedTitle=2~150.
144. e.V., D.A.-G. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. 2019 [cited 2019 15. December]; Available from: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion-1>.
145. (EACS), E.A.C.S. Guidelines. 2019 [cited 2019 November]; Available from: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf.
146. WHO, WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV. 2015, World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2015.: Geneva.
147. Jacobson, L.P., et al., Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas among HIV-1-infected individuals. Multicenter AIDS Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr, 1999. 21 Suppl 1: p. S34-41.
148. Guaraldi, G., et al., Life expectancy in the immune recovery era: the evolving scenario of the HIV epidemic in northern Italy. J Acquir Immune Defic Syndr, 2014. 65(2): p. 175-81.
149. Bhaskaran, K., et al., Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. JAMA, 2008. 300(1): p. 51-9.
150. Sterne, J.A., et al., Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. Lancet, 2005. 366(9483): p. 378-84.

151. Collaboration, H.-C., et al., The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*, 2010. 24(1): p. 123-37.
152. Lewden, C., et al., Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol*, 2005. 34(1): p. 121-30.
153. Weber, R., et al., Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*, 2013. 14(4): p. 195-207.
154. Lewden, C., et al., Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. (0300-5771 (Print)).
155. Smith, C.J., et al., Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*, 2014. 384(9939): p. 241-8.
156. Antiretroviral Therapy Cohort, C., Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*, 2010. 50(10): p. 1387-96.
157. Collaboration., A.T.C., Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*, 2017. 4(8): p. e349-56.
158. Samji, H., et al., Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*, 2013. 8(12): p. e81355.
159. Calabresi, A., et al., Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and non-virus-related non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients compared with the general population in a large health district of Northern Italy, 1999-2009. *HIV Med*, 2013. 14(8): p. 481-90.
160. Herida, M., et al., Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol*, 2003. 21(18): p. 3447-53.
161. Allardice, G.M., et al., Incidence of malignant neoplasms among HIV-infected persons in Scotland. *Br J Cancer*, 2003. 4(89): p. 505-7.

162. Franceschi, S., et al., Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer*, 2010. 103(3): p. 416-22.
163. Engels, E.A., et al., Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*, 2008. 123(1): p. 187-94.
164. Grulich, A.E., et al., Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 2007. 370(9581): p. 59-67.
165. Adami, J., et al., Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*, 2003. 89(7): p. 1221-7.
166. BruyandM, T., Lawson-AyayiS,etal, Immunodeficiency and risk of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers: ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 1998 to 2006. 15th Conference on Retrovi- ruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, 2008.
167. Monforte, A., et al., HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*, 2008. 22(16): p. 2143-53.
168. Ancelle-Park, R., Expanded European AIDS case definition. *Lancet*, 1993. 341(8842): p. 441.
169. Engels, E.A., et al., Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*, 2006. 20: p. 1645-54.
170. Clifford, G.M., et al., Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(6): p. 425-32.
171. Seaberg, E.C., et al., Cancer incidence in the multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era: 1984 to 2007. *Cancer*, 2010. 116(23): p. 5507-16.
172. Bower, M., et al., Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS*, 1999. 13(15): p. 2105-11.
173. Ribera, J.M., et al., Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease. *AIDS*, 2002. 16(14): p. 1973-6.
174. Tam, H.K., et al., Effect of highly active antiretroviral therapy on survival among HIV-infected men with Kaposi sarcoma or non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*, 2002. 98(6): p. 916-22.

175. Gerard, L., et al., Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003. 17(1): p. 81-7.
176. Powles, T., et al., Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *Br J Cancer*, 2003. 89(3): p. 457-9.
177. Grulich, A.E., Cancer: the effects of HIV and antiretroviral therapy, and implications for early antiretroviral therapy initiation. (1746-6318 (Electronic)).
178. International Collaboration on, H.I.V. and Cancer, Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(22): p. 1823-30.
179. Raffetti, E., et al., Cancer incidence and mortality for all causes in HIV-infected patients over a quarter century: a multicentre cohort study. *BMC Public Health*, 2015. 15: p. 235.
180. Lyter, D.W., et al., Incidence of human immunodeficiency virus-related and nonrelated malignancies in a large cohort of homosexual men. *J Clin Oncol*, 1995. 13(10): p. 2540-6.
181. Caceres, W., V. Cruz-Amy M Fau - Diaz-Melendez, and V. Diaz-Melendez, AIDS-related malignancies: revisited. *P R Health Sci J*, 2010. 29(1): p. 70-5.
182. Gabutti, G., et al., AIDS related neoplasms in Genoa, Italy. *Eur J Epidemiol*, 1995. 11(6): p. 609-14.
183. Shiels, M.S. and E.A. Engels, Increased risk of histologically defined cancer subtypes in human immunodeficiency virus-infected individuals: clues for possible immunosuppression-related or infectious etiology. *Cancer*, 2012. 118(19): p. 4869-76.
184. Patel, P., et al., Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*, 2008. 148(10): p. 728-36.
185. Frisch, M., et al., Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*, 2001. 285(13): p. 1736-45.
186. Dal Maso, L., et al., Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer*, 2003. 89(1): p. 94-100.
187. Newnham, A., et al., The risk of cancer in HIV-infected people in southeast England: a cohort study. *Br J Cancer*, 2005. 92(1): p. 194-200.

188. Shiels, M.S., et al., A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009. 52(5): p. 611-22.
189. Dal Maso, L., D. Serraino, and S. Franceschi, Epidemiology of HIV-associated malignancies. *Cancer Treat Res*, 2001. 104(0927-3042 (Print)): p. 1-18.
190. Robbins, H.A., et al., Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS*, 2014. 28(6): p. 881-90.
191. Crum-Cianflone, N., et al., Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS*, 2009. 23(1): p. 41-50.
192. Powles, T., et al., Highly Active Antiretroviral Therapy and the Incidence of Non-AIDS-Defining Cancers in People With HIV Infection. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 27(6): p. 884-890.
193. Marin, B., et al., Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2009. 23(13): p. 1743-53.
194. Gotti, D., et al., Survival in HIV-infected patients after a cancer diagnosis in the cART Era: results of an italian multicenter study. *PLoS One*, 2014. 9(4): p. e94768.
195. Bonnet, F., et al., Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*, 2004. 101(2): p. 317-24.
196. Burgi, A., et al., Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*, 2005. 104(7): p. 1505-11.
197. Tessler, A.N. and A. Catanese, AIDS and germ cell tumors of testis. *Urology*, 1987. 30(3): p. 203-4.
198. Monfardini, S., et al., Unusual malignant tumours in 49 patients with HIV infection. *AIDS*, 1989. 3(7): p. 449-52.
199. Hessel, N.A., et al., The Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on Non-AIDS-Defining Cancers among Adults with AIDS. *American Journal of Epidemiology*, 2007. 165(10): p. 1143-1153.
200. Goedert, J.J., et al., Risk of germ cell tumors among men with HIV/acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007. 16(6): p. 1266 - 69.

201. Hentrich M Fau - Pfister, D. and D. Pfister, HIV-Associated Urogenital Malignancies. *Oncol Res Treat*, 2017. 40(3): p. 106-112.
202. Bernardi, D., et al., Testicular germ cell tumors and human immunodeficiency virus infection: a report of 26 cases. Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol*, 1995. 13(11): p. 2705-11.
203. Fizazi, K., et al., Germ cell tumors in patients infected by the human immunodeficiency virus. *Cancer*, 2001. 92(6): p. 1460-7.
204. Hentrich, M.U., et al., Testicular germ cell tumors in patients with human immunodeficiency virus infection. *Cancer*, 1996. 77(10): p. 2109-16.
205. Francis, R., et al., Surveillance for stage I testicular germ cell tumours: results and cost benefit analysis of management options. *Eur J Cancer*, 2000. 36(15): p. 1925-32.
206. Timmerman, J.M., D.W. Northfelt, and E.J. Small, Malignant germ cell tumors in men infected with the human immunodeficiency virus: natural history and results of therapy. *J Clin Oncol*, 1995. 13(6): p. 1391-7.
207. Powles, T., et al., Outcome of patients with HIV-related germ cell tumours: a case-control study. *Br J Cancer*, 2004. 90(8): p. 1526-30.
208. Wilson, W.T., et al., Testicular tumors in men with human immunodeficiency virus. *J Urol*, 1992. 147(4): p. 1038-40.
209. Spano, J.P., et al., Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCEVIH Working Group. *Ann Oncol*, 2016. 27(3): p. 397-408.
210. Spano, J.P., et al., AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol*, 2008. 26(29): p. 4834-42.
211. Karnofsky DA, B.J., The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Columbia University Press, 1949: p. 191 - 205.
212. Zubrod, C.G., et al., Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *Journal of Chronic Diseases*, 1960. 11(1): p. 7-33.
213. Wittekind, C. and I.U.a. Cancer, TNM: Klassifikation Maligner Tumoren. 2010: Wiley.

214. Centers for Disease, C. and Prevention, Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. MMWR Recomm Rep, 2014. 63(RR-03): p. 1-10.
215. Powles, T., et al., Multicenter study of human immunodeficiency virus-related germ cell tumors. J Clin Oncol, 2003. 21(10): p. 1922-7.
216. Collins DH, P.R., Classification and frequency of Testicular Tumours. Brit J Urology, 1964. 36(suppl 1): p. 1 - 11.
217. Fankhauser, C.D., et al., Improved survival in metastatic germ-cell cancer. Ann Oncol, 2018. 29(2): p. 347-351.
218. Coghill, A.E., et al., Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States. J Clin Oncol, 2015. 33(21): p. 2376-83.
219. Damstrup, L., et al., Effects of antineoplastic treatment of HIV-positive patients with testicular cancer. Eur J Cancer Clin Oncol, 1989. 25(6): p. 983-6.
220. Boué, F., et al., Phase II Trial of CHOP Plus Rituximab in Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 2006. 24(25): p. 4123-4128.
221. Hentrich, M., et al., Stage-Adapted Treatment of HIV-Associated Hodgkin Lymphoma: Results of a Prospective Multicenter Study. Journal of Clinical Oncology, 2012. 30(33): p. 4117-4123.
222. Spina, M., et al., Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. Blood, 2005. 105(5): p. 1891-1897.
223. Rudek, M.A., C. Flexner, and R.F. Ambinder, Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. The Lancet. Oncology, 2011. 12(9): p. 905-912.
224. Mortensen, M.S., et al., A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. Eur Urol, 2014. 66(6): p. 1172-8.
225. Ko, J.J., et al., Conditional Survival of Patients With Metastatic Testicular Germ Cell Tumors Treated With First-Line Curative Therapy. Journal of Clinical Oncology, 2016. 34(7): p. 714-720.
226. Powles, T., et al., Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. AIDS, 2002. 16(4): p. 531-6.

227. Mackall, C.L., et al., Age, Thymopoiesis, and CD4+ T-Lymphocyte Regeneration after Intensive Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 1995. 332(3): p. 143-149.
228. Bower, M., et al., British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med*, 2014. 15 Suppl 2(S2): p. 1-92.
229. Worm, S.W., et al., Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study - time trends and predictors of survival: a cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 2013. 13(1): p. 471.
230. Achenbach, C.J., et al., Mortality after cancer diagnosis in HIV-infected individuals treated with antiretroviral therapy. *AIDS*, 2011. 25(5).
231. Petoumenos, K., et al., Cancers in the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD): a retrospective analysis of risk factors. *Journal of the International AIDS Society*, 2010. 13(1): p. 51-51.
232. Mbulaiteye, S.M., et al., Immune Deficiency and Risk for Malignancy Among Persons with AIDS. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003. 32(5): p. 527-533.
233. Long, J.L., et al., Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS*, 2008. 22(4).
234. Daugaard, G., et al., Surveillance for Stage I Nonseminoma Testicular Cancer: Outcomes and Long-Term Follow-Up in a Population-Based Cohort. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(34): p. 3817-3823.
235. Tandstad, T., et al., Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Annals of Oncology*, 2016. 27(7): p. 1299-1304.
236. Oldenburg, J., et al., Personalizing, not patronizing: the case for patient autonomy by unbiased presentation of management options in stage I testicular cancer. *Annals of Oncology*, 2014. 26(5): p. 833-838.
237. van de Wetering, R.A.W., et al., Controversies in the Management of Clinical Stage I Seminoma: Carboplatin a Decade in—Time to Start Backing Out. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(9): p. 837-840.
238. Aparicio, J., et al., Risk-Adapted Treatment in Clinical Stage I Testicular Seminoma: The Third Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(35): p. 4677-4681.

239. Tandstad, T., et al., Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol*, 2016. 27(7): p. 1299-304.
240. Tandstad, T., et al., Management of Seminomatous Testicular Cancer: A Binational Prospective Population-Based Study From the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(6): p. 719-725.
241. Shinoda, Y., et al., Outcomes of active surveillance of clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors: sub-analysis of the multi-institutional nationwide case series of the Japanese Urological Association. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2018. 48(6): p. 565-569.
242. Gumus, M., et al., Outcomes of surveillance versus adjuvant chemotherapy for patients with stage IA and IB nonseminomatous testicular germ cell tumors. *World Journal of Urology*, 2017. 35(7): p. 1103-1110.
243. Hentrich M Fau - Schiel, X., et al., Successful salvage high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in HIV-related germ-cell tumor. *Ann Oncol*, 2009. 20(11): p. 1900-1.
244. Pico, J.L., et al., A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol*, 2005. 16(7): p. 1152-9.
245. Alvarnas, J.C., et al., Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. *Blood*, 2016. 128(8): p. 1050-1058.
246. Beyer, J., et al., Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol*, 2013. 24(4): p. 878-88.

8.6. Lebenslauf

8.7. Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Therapie und Überleben von HIV-infizierten Patienten mit Keimzelltumoren.
Ergebnisse einer internationalen Registerstudie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Unterwössen, 28.01.2021

Ort, Datum

Florian Lesmeister

Florian Lesmeister

8.8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen Dank aussprechen, die mich in der Zeit von Beginn bis zur Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater Herrn Professor Marcus Hentrich, der mir diese Dissertation ermöglicht hat. Seine Unterstützung bei der Durchführung Umsetzung der vorliegenden Arbeit reichte über die Maße des zu Erwartenden hinaus. Trotz seiner weitreichenden klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten hatte er stets ein offenes Ohr und unterstützte mich durch konstruktive Kritik.

Für die statistische Beratung möchte ich mich bei Frau Dr. Vindi Jurinovic vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München bedanken. Durch Ihre Impulse und hohe Kompetenz hat sich maßgeblich zum Erfolg der Arbeit beigetragen.

Dass die Studie das bisher größte Patientenkollektiv dieser Art umfasst, war nur durch die zahlreichen national und international teilnehmenden Zentren und deren Patienten möglich. Ihnen gilt mein großer Dank.

Zuletzt möchte ich insbesondere meiner Familie bedanken. Sie hat mich zu jeder Zeit bedingungslos bei der Umsetzung und Fertigstellung der Dissertation unterstützt. Trotz der Entbehrungen, die dadurch entstanden sind, war sie mir immer ein Ansporn und hat mir gut zugesprochen. Vielen Dank für diese nicht selbstverständliche Bereitschaft.